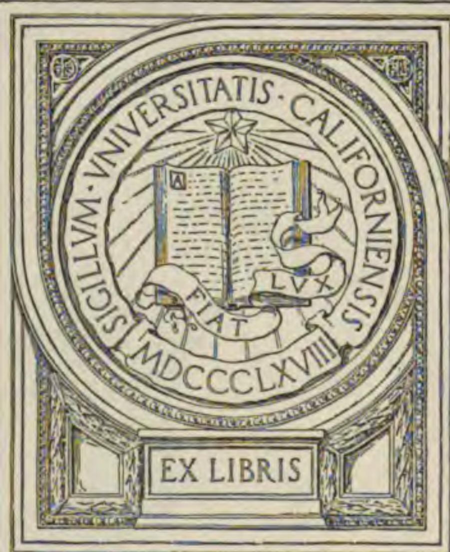

SIGILLVM · VNIVERSITATIS · CALIFORNIENSIS
FIAT LVX
MDCCCLXVIII
EX LIBRIS

ARCHIV

FÜR

EXPERIMENTELLE PATHOLOGIE

UND

PHARMAKOLOGIE

HERAUSGEGEBEN VON

PROF. R. BOEHM IN LEIPZIG, PROF. O. BOLLINGER IN MÜNCHEN, PROF. E. BOSTRÖM IN GIESSEN, PROF. C. GAEHTGENS IN DRESDEN, PROF. E. HARNACK IN HALLE, PROF. F. A. HOFFMANN IN LEIPZIG, PROF. F. HOFMEISTER IN STRASSBURG I. E., PROF. M. JAFFÉ IN KÖNIGSBERG, PROF. E. KLEBS IN HANNOVER, PROF. TH. LANGHANS IN BERN, PROF. L. LICHTHEIM IN KÖNIGSBERG, PROF. HANS MEYER IN MARBURG, PROF. B. NAUNYN IN STRASSBURG, PROF. E. NEUMANN IN KÖNIGSBERG, PROF. F. PENZOLDT IN ERLANGEN, PROF. H. QUINCKE IN KIEL, PROF. F. v. RECKLINGHAUSEN IN STRASSBURG, PROF. F. RIEGEL IN GIESSEN, PROF. L. RIESS IN BERLIN, PROF. O. SCHMIEDEBERG IN STRASSBURG, PROF. JUL. SCHREIBER IN KÖNIGSBERG, PROF. H. SCHULZ IN GREIFSWALD, PROF. R. THOMA IN MAGDEBURG, PROF. C. WEIGERT IN FRANKFURT A. M.

REDIGIRT VON

Dr. B. NAUNYN UND **Dr. O. SCHMIEDEBERG**

PROFESSOR DER MEDICINISCHEN KLINIK — PROFESSOR DER PHARMAKOLOGIE

IN STRASSBURG I. E.

EINUNDFÜNFZIGSTER BAND.

MIT 9 TAFELN UND 83 ABBILDUNGEN IM TEXT.



LEIPZIG,

VERLAG VON F. C. W. VOGEL.

1904.

Inhalt des einundfünfzigsten Bandes.

Erstes Heft

(ausgegeben am 29. Dezember 1903).

Zweites und drittes (Doppel-) Heft
(ausgegeben am 5. Mai 1904).

Viertes bis sechstes (Doppel-) Heft

(ausgegeben am 28. Juli 1904).

I.

Aus der Biologischen Anstalt auf Helgoland.

Über die Einwirkung verschiedener Alkohole auf die Entwicklung der Seeigel.

Von

Hermann Fühner, Straßburg i. Els.

(Mit 9 Abbildungen.)

„Über die Einwirkung des Alkohols auf die Entwicklung der Seeigel" berichtete vor kurzem der Jenaer Zoologe Prof. H. E. Ziegler im Biologischen Zentralblatt, 23, 1903, S. 448 ff. Daß ich in der Lage war, eine ähnliche Untersuchung an ähnlichem Gegenstande anzustellen, verdanke ich der Liebenswürdigkeit des Herrn Prof. Dr. Ziegler, welcher mir in diesem Sommer in der Biologischen Anstalt auf Helgoland die künstliche Befruchtung der Seeigeleier zeigte und mir dies zoologische Objekt zu pharmakologischen Studien empfahl.

Der Vorteil, den dies Versuchsmaterial manchem anderen gegenüber bietet, ist seine Durchsichtigkeit, welche es ermöglicht, Entwicklungsstörungen und Formveränderungen, die chemische Agentien hervorbringen, genau zu verfolgen und zu analysieren.

Meine zu Ende gehende Arbeitszeit in Helgoland und die im Monat September immer schwieriger werdende Beschaffung guter geschlechtsreifer Seeigel — ich verwandte die aus Norderney bezogene kleine Seeigelspezies Psammechinus (Echinus) miliaris (Müll.) — bedingten eine vorzeitige Unterbrechung der begonnenen Untersuchung, welche im nächsten Frühjahr oder Sommer weitergeführt werden soll.

Ziegler hatte gefunden, daß der Alkohol bei der Furchung ähnliche Störungen hervorbringt, wie man sie schon von manchen anderen Reagentien kennt. Er beobachtete Ausbleiben oder Verzögerung der Zellteilung, multipolare Kernteilungsfiguren und damit im Zusammenhang verschiedene Größe der Blastomeren (Teilungsstücke) und Ausbildung unregelmäßiger Blastulae.

Neben der Zellteilung erschwert oder verzögert der Alkohol aber noch besonders die Zellbewegung, so daß eine verspätete Gastrulation und weiterhin eine unvollkommene Ausbildung des Skelettes erfolgt. Letztere ist verursacht durch eine Hemmung der Bewegung der Mesenchymzellen. Diese zeichnen den auswachsenden Skelettästen den Weg vor, und eine Hemmung in ihrer Beweglichkeit und damit verbundene atypische Anordnung derselben hat Anomalien im Skelettbau zur Folge.

Ziegler verwandte zu seinen Untersuchungen Äthylalkohol in Konzentrationen von 1, 1,7, 2, 2,5 und 4 Proz.

Durch meine Untersuchungen wollte ich einmal den Grad der Giftigkeit verschiedener Alkohole für Seeigeleier vergleichend bestimmen und andererseits der Frage näher treten, inwieweit es sich bei der durch die verschiedenen Alkohole hervorgebrachten Entwicklungsstörung um eine Wasserentziehung resp. Protoplasmakoagulation, inwieweit um eine lähmende Wirkung derselben handelt.

Meine Versuche sind noch zu wenig variiert und zu wenig zahlreich, um eine Beantwortung dieser Fragen zu erlauben und ich gebe daher die beobachteten Tatsachen, ohne endgültige Schlüsse daraus zu ziehen.

Ich verwandte zu meinen Untersuchungen reine Präparate von Methylalkohol Kahlbaum (99 Proz., spez. G. 0,798 bei 17°), Äthylalkohol (99,6 Proz., spez. G. 0,796), normalem Propylalkohol Kahlbaum (99 Proz., spez. G. 0,801) offizinellem Glyzerin Kahlbaum (spez. G. 1,2) und Mannit. Außerdem Rohrzucker und Äthylurethan (Karbaminsäureäthylester).

Ausdrücklich bemerke ich, daß eine chemische Prüfung der verwandten Alkohole auf Schwermetalle, speziell Kupfer, welche, wie einige von mir angestellte und am Schlusse hier angeführte Versuche ergaben, zum Teil außerordentlich giftig für Seeigeleier sind, negativ ausfiel.

Methyl-, Äthyl- und Propylalkohol 99 proz. nahm ich als 100 proz. in Rechnung und stellte äquimolekulare Konzentrationen her, auf Methylalkohol als Einheit bezogen.

		Molekul.-gewicht	Molekular-Verhältnis
Methylalkohol	CH_3-OH	32	1
Äthylalkohol	C_2H_5-OH	46	1,44
Propylalkohol	C_3H_7-OH	60	1,87
Urethan	CO_2-C_2H_5-NH_2	89	2,78
Glyzerin	$C_3H_5(OH)_3$	92	2,87
Mannit	$C_6H_8(OH)_6$	180	5,62
Rohrzucker	$C_{12}H_{22}O_{11}$	342	10,69

Die Versuche wurden in folgender Weise angestellt: In gewöhnliche Wassergläser von etwa 200 ccm Inhalt wurden je 100 ccm des zu prüfenden Alkohol-Seewassergemisches gegeben. Darauf wurde mittelst einer Pipette eine möglichst reichliche Menge Seeigeleier, welche sich alle im Zweiteilungsstadium befanden, zugesetzt. Die Gläser blieben während der ganzen Beobachtungszeit offen an der Luft stehen. Nach Verlauf der in den Tabellen vermerkten Zeiten wurden Proben rasch hintereinander aus allen Gläsern in Uhrschalen gegeben; die Tiere wurden mit Formalin getötet und sofort gezeichnet.

Zu Tabelle I und IV bemerke ich, daß das hier verwandte Eimaterial sehr reichlich und in vorzüglicher Qualität vorhanden war. Der Versuch vom 9. September (Tab. I und IV) ist demnach als der gelungenste zu betrachten.

Zu Tabelle II (vom 11. September). Hier stand mir kein einheitliches Eimaterial zu Gebote; wegen geringer Ausbeute wurde ein Gemenge der Eier von drei Seeigeln gebraucht. Die in manchen Lösungen beobachteten Zwergformen (?) stellen vielleicht nur die von Natur kleinen, widerstandsfähigen Eier eines Tieres dar, welche hier persistierten und sich entwickelten, während die, in der Kontrollflüssigkeit vor allem ins Gesicht fallenden größeren Eier, wohl weil weniger widerstandsfähig, hier abgetötet waren.

Zum Versuche vom 6. September (Tab. III) mit Urethan und Zucker bemerke ich, daß derselbe mit zu wenig Eiern ausgeführt wurde; daraus erklärt es sich, daß hier z. B. bei Zucker 5 Proz. keine lebenden Tiere mehr aufgefunden wurden, wie solches bei der gleichen Konzentration im Versuche vom 9. September (Tab. IV) der Fall war (Abb. 1—9 und Tabellen I—IV siehe S. 4—8).

Unter allem Vorbehalt möchte ich folgende Konzentrationen der angewandten Lösungen als einander entsprechende bezeichnen, was den Grad der durch sie hervorgerufenen Entwicklungshemmung der äußeren Körperform anlangt. (Das Verhalten der Mesenchymzellen usw. ist in diesen Schätzungswerten nicht berücksichtigt.)

Methylalkohol 3 Proz. = Äthylalkohol 1,44 Proz. = Propylalkohol 0,47 Proz. = Urethan 0,5 Proz. = Glyzerin 1,43 Proz. = Mannit >2,81 Proz. = Zucker >5,35 Proz.

Aus diesen Werten berechnen sich in g-Molekel pro Liter:

Methylalkohol 0,94; Äthylalkohol 0,31; Propylalkohol 0,078; Urethan 0,056; Glyzerin 0,155; Mannit > 0,155; Zucker > 0,156.



Fig. 1. Vegetativer Pol



Fig. 2.

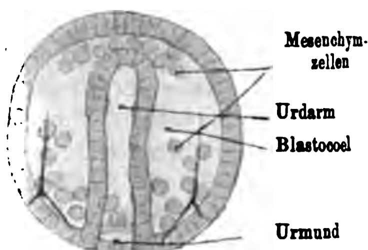


Fig. 3.



Fig. 4.

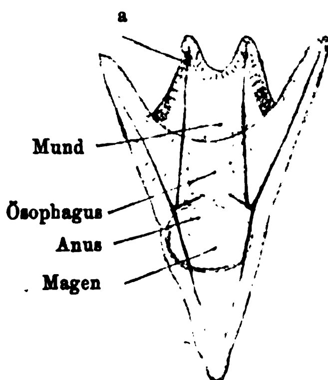


Fig. 5.

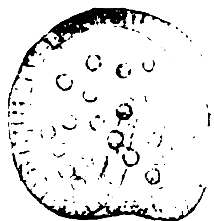


Fig. 6.

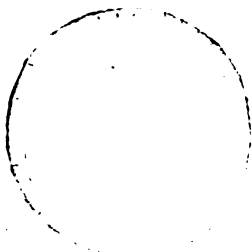


Fig. 7.

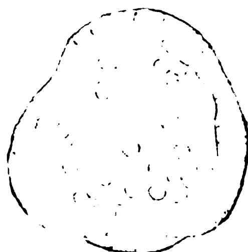


Fig. 8.

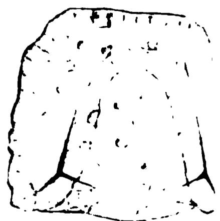


Fig. 9.

Fig. 1—5: normale Tiere. Fig. 1: nach 17 Stunden; Fig. 2: nach 22 Stunden; Fig. 3: nach 41 Stunden; Fig. 4: nach 65 Stunden; Fig. 5: nach 72 Stunden. Fig. 6: Entwicklung in Methylalkohol 2 Proz. nach 41 Stunden. Fig. 7: Entwicklung in Äthylalkohol 1,44 Proz. nach 65 Stunden. Fig. 8: Entwicklung in Urethan 0,5 Proz. nach 22 Stunden. Fig. 9: Entwicklung in Zucker 5 Proz. nach 41 Stunden.

Tabelle I. 9. September 1903.

	2. Tag (nach 17 Stunden)	2. Tag (nach 22 Stunden)	3. Tag (nach 41 Stunden)	4. Tag (nach 65 Stunden)	5. Tag (nach 72 Stunden)	6. Tag (nach 96 Stunden)
Normal.	Freischwimmende Blastulae mit beginnender Gastrulation. (Fig. 1.)	Freischwimmende Gastrulae (Fig. 2).	Larven mit Urdarm und Skelettstern. (Fig. 3.)	Pluteuslarven; Lappen a noch kaum durch d. Skelettnadeln ausgesteift (Fig. 4).	Vollständig ausgebildete Pluteuslarven [1]) (Fig. 5).	Arme in Lappen a noch etwas verlängert.
Methylalkohol 1 Proz.	Freischwimmende Blastulae. Mesenchymzellen am vegetativen Pol lokalisiert. Keine Einstülpung.	Freischwimmende Gastrulae, Urdarm weniger weit eingestülpt als normal; Mesenchymzellen oft im Blastocoel zerstreut.	Gastrulae mit vollständig eingestülptem Urdarm. Kein Skelett beobachtet.	Pluteuslarven noch wenig ausgebildet.	Pluteuslarven. Lappen a wenig ausgesteift.	Pluteuslarven z. T. vollständ. ausgebildet.
Methylalkohol 2 Proz.	Z. T. wie 1 Proz.; viele Tiere mit pathologischen seitlichen Einbuchtungen.	Wie 1 Proz.	Einstülpung des Urdarms unvollständig; Mesenchymzellen zerstreut (Fig. 6).	Weit entwickelte Gastrulae; Skelettsterne normal (etwa wie Fig. 3).	Pluteuslarven. Lappen a z. Teil schlecht, z. Teil gar nicht ausgesteift.	Pluteuslarven. Arme noch schlecht ausgebildet.
Methylalkohol 4 Proz.	Keine normale Blastulae; Zerfallsprodukte.	Keine Veränderung.	—	—	—	—
Äthylalkohol 1,44 Proz.	Am Grunde des Glases träg bewegliche Blastulae mit beginnender Gastrulation. Mesenchymzelllen zerstreut.	Träge bewegliche Blastulae mit geringer Andeutung von Gastrulation u. patholog. seitlich. Einstülpung.	Kein Fortschritt in der Entwicklung wahrzunehmen.	Träge bewegliche Blastulae; Epithel sehr dünn; Blastocoel weit (Fig. 7).	Keine Veränderung wahrzunehmen.	Nur noch wenige schlecht bewegliche Tiere vorhanden: Patholog. Gastrulae mit rudimentärem Skelett.
Äthylalkohol 2,88 Proz.	Unbewegliche pathologische Blastulae.	Keine Veränderung.	—	—	—	—
Äthylalkohol 5,76 Proz.	Alle Zweiteilungen bestehen; keine Vierteilung beobachtet.	Keine Veränderung.	—	—	—	—
Propylalkohol 1,87 Proz. do. 3,74 Proz. do. 7,48 Proz.	Zweigeteilte Eier alle abgetötet; keine Vierteilung beobachtet.	Keine Veränderung.	—	—	—	—

1) d. h. so weit, als Ausbildung in den künstlichen Kulturen erfolgt.

Tabelle II. 11. September 1903.

	2. Tag (nach 23 Stunden)	3. Tag (nach 50 Stunden)	4. Tag (nach 70 Stunden)	5. Tag (nach 94 Stunden)
Normal.	Freischwimmende Blastulae mit beginnender Gastrulation.	Larven mit Urdarm und Skelettsternen (weiter entwickelt als in Fig. 3).	Pluteuslarven mit noch wenig ausgesteiftem Lappen a (wie Fig. 4).	Pluteuslarven gut ausgebildet (wie Fig. 5).
Methylalkohol 1 Proz.	Normale Verhältnisse.	Ebenso.	Ebenso.	Lappen a noch wenig ausgesteift.
Methylalkohol 2 Proz.	Normale Verhältnisse.	Gastrulae mit Skelettsternen (wie Fig. 3).	Pluteuslarven weiter zurück.	Lappen a noch ganz rund.
Methylalkohol 3 Proz.	Träge am Grunde des Glases bewegliche, meist pathologische Blastulae; normale Blastulae mit Anhäufung der Mesenchymzellen am vegetativen Pol kommen vor.	Träge bewegliche Blastulae von pathologischem Bau.	Keine Veränderung.	Keine beweglichen Tiere beobachtet.
Äthylalkohol 0,36 Proz.	Normale Verhältnisse.	Ebenso.	Ebenso.	Ebenso.
Äthylalkohol 0,72 Proz.	Freischwimmende Blastulae; häufig pathologische seitliche Einbuchtung.	Freischwimmende Gastrulae (etwa wie Fig. 3).	Fast kein Fortschritt.	Pluteuslarven; Lappen a wenig ausgesteift.
Äthylalkohol 1,44 Proz.	Wenig freischwimmende Tiere; meist am Grunde des Glases befindliche patholog. Blastulae.	Wenig freischwimmende Gastrulae: Mesenchymzellen zerstreut.	Spärlich freischwimmende Larven; Arme beginnen auszuwachsen.	Pluteuslarven noch wenig entwickelt.
Propylalkohol 0,47 Proz.	Träge am Grunde des Glases bewegl. Blastulae mit seitlicher Einstülpung und unregelmäßiger Anordnung der Mesenchymzellen.	Fast normale träge bewegliche Blastulae kommen vor.	Nur eine annähernd normale Larve gefunden mit Skelettsternen.	Keine Veränderung.
Propylalkohol 0,93 Proz.	Patholog. Blastulae.	Keine Veränderung.	—	—
Propylalkohol 1,87 Proz.	Unregelmäßige Zerfallsprodukte.	Keine Veränderung.	—	—
Glyzerin 0,71 Proz.	Freischwimmende Blastulae mit beginnender Gastru-	Freischwimmende Gastrulae, etwa wie Fig. 3; doch	Fast normale etwas zurückgebliebene Pluteuslarven	Kleine Pluteuslarven mit geschrumpften Konturen.

	[illegible]	pathol. Gastrulae, Blastocoel eng; Mesenchymzellen nicht zu sehen; kein Skelett.		auszuwachsen.
Glyzerin 2,87 Proz.	Patholog. Blastulae.	Keine Veränderung.	—	—
Mannit 1,40 Proz.	Normale Verhältnisse	Meist kleine Tiere ausgebildet, Zwergwuchs? Gastrulation etwas zurück; enges Blastocoel	Meist kleine Larven.	Kleine Larven ohne Arme; Kalknadeln an falsch. Stellen.
Mannit 2,81 Proz.	Wenig freischwimmende, fast normale Blastulae.	Wie bei 1,14 Proz.	Freischwimmende Tiere spärlich; wie 1,14 Proz.	Kein Fortschritt zu bemerken.
Mannit 5,62 Proz.	Am Grunde des Glases wenig bewegl. Blastulae ohne beginnende Gastrulation.	Keine Veränderung.	—	—

Tabelle III. 6. September 1903.

	2. Tag (nach 17 Stunden)	3. Tag (nach 48 Stunden)
Normal.	Freischwimmende Gastrulae. Etwa wie Fig. 2.	Noch nicht vollständig ausgebildete Pluteuslarven.
Urethan 0,1 Proz.	Normale Verhältnisse.	Normale Verhältnisse.
Urethan 0,2 Proz.	Verlangsamte Gastrulation.	Pluteuslarven weniger weit.
Urethan 0,5 Proz.	Fast unbewegliche Blastulae mit beginnender Gastrulation, doch meist pathologische Blastulae.	Wenig freischwimmende Gastrulae.
Urethan 1 Proz.	Alle Eier in Zerfall.	—
Zucker 1 Proz.	Normale Gastrulae.	Pluteuslarven etwas zurück, Urdarm weit.
Zucker 2 Proz.	Normale Blastulae.	Beginnende Gastrulation.
Zucker 5 Proz.	Furchung bis etwa zu 16 Blastomeren fortgeschritten. Keine normale Blastulae beobachtet.	Kein Fortschritt bemerkbar.
Zucker 10 Proz.	Teilung bis zu 8 Blastomeren erfolgt.	Kein Fortschritt bemerkbar.

Tabelle IV. 9. September 1903.

	2. Tag (nach 17 Stunden)	2. Tag (nach 22 Stunden)	3. Tag (nach 41 Stunden)	4. Tag (nach 65 Stunden)	5. Tag (nach 72 Stunden)	6. Tag (nach 96 Stunden)
Normal s. Tab. I.	—	—	—	—	—	Normale Verhältn
Urethan 0,1 Proz.	Normale Verhältnisse.	Gastrulation verzögert.	Normale Verhältnisse.	Normale Verhältnisse.	Normale Verhältnisse.	Reichliche Menge Tiere entwickelt.
Urethan 0,2 Proz.	Normale Verhältnisse.	Gastrulation noch mehr verzögert; Mesenchymzellen oft zerstreut.	Normale Verhältnisse.	Pluteuslarven annähernd normal; Skelett oft unregelmäßig.	Normal; Lappen a noch wenig ausgesteift.	Wenig normale Tiere entwickelt.
Urethan 0,5 Proz.	Fast bewegungslose pathol. Blastulae aus ungleich großen Blastomeren bestehend.	Träge am Grunde bewegliche Tiere mit patholog. Einbuchtungen; beste Form s. Fig. 8.	Kein weiterer Fortschritt.	—	—	—
Urethan 1 Proz.	Patholog. Blastulae.	Kein Fortschritt.	—	—	—	—
Zucker 1 Proz.	Normale Verhältnisse.	Urdarm weit.	Normale Verhältnisse.	Normale Verhältnisse.	Normale Verhältnisse.	Normale Verhältnisse.
Zucker 2 Proz.	Normale Verhältnisse.	Normale Verhältnisse.	Ebenso.	Ebenso.	Tiere kleiner, weniger schlank; Form gedrungener.	
Zucker 5 Proz.	Fast normale Verhältnisse, Blastocoel etwas enger; äußere Konturen oft wellig.	Gastrulation verzögert, viele pathologische Formen mit engerem Blastocoel u. seitl. Einbuchtung.	Gastrulae mit normaler Skelettanlage; äußere Konturen wellig; Blastocoel eng; Urdarm sehr weit. (Fig. 9). Daneben pathologische Formen.	Larven mit Skelett und weitem Urdarm. Noch keine Pluteusformen beobachtet.	Pluteuslarven mit oft geschrumpften Konturen. Lappen a noch wenig ausgesteift. Urdarm weit.	Geschrumpfte Pluteuslarven mit normalem Skelett.

Setzt man hierin Urethan = 1, so ergibt sich folgende Reihe:

Urethan 1; Propylalkohol 1,4; Glyzerin 2,8; Mannit >2,8; Zucker >2,8; Äthylalkohol 5,5; Methylalkohol 16,8.

Die angegebenen Werte beziehen sich auf Entwicklungsstörungen, soweit diese am zweiten, höchstens dritten Tage sich äußern. Später ändern sich die, hinsichtlich der molekularen Konzentration ursprünglich analogen Lebensbedingungen für die Eier wohl nicht unbedeutend dadurch, daß die drei flüchtigen einwertigen Alkohole aus den Gefäßen, entsprechend ihren Siedepunkten, verschieden rasch verdampfen. Hingegen bleiben die Lebensbedingungen in den Gläsern mit Glyzerin, Mannit, Zucker und Urethan, abgesehen von Pilzentwickelung usw., ungefähr dieselben.

Versuche in geschlossenen Gefäßen sind darum bei nächster Gelegenheit anzustellen. Es ist wahrscheinlich, daß sich bei solchen die Zahlen für Methyl- und Äthylalkohol etwas niedriger einstellen werden, so daß sie sich den von Overton[1]) gefundenen Verhältnissen (in g-Mol.) Methylalkohol 0,52—0,62, Äthylalkohol 0,27 bis 0,31, Propylalkohol 0,11, mehr nähern.

Propylalkohol erscheint etwa 3—4 mal giftiger als Äthylalkohol und dieser 3 mal giftiger als Methylalkohol.

Propylalkohol ist für Seeigeleier kaum weniger giftig, wie Urethan.

Die Lösungen von Glyzerin 1,43 Proz., Mannit >2,81 Proz. und Zucker >5,35 Proz. sind annähernd äquimolekular (alle in g-Mol. ungefähr 0,15), so daß der schädigende Einfluß hier als Funktion des osmotischen Druckes erscheint. Inwieweit dies tatsächlich zutrifft, soll durch Vergleichung mit der Wirkung konzentrierten Seewassers ermittelt werden.

Zum Schlusse möchte ich noch anführen, daß ich Seeigeleier im Zweiteilungsstadium in Lösungen von Natriummetaarsenit, von Kupfersulfat und von Quecksilberchlorid eingesetzt habe mit folgendem Ergebnis:

Natriummetaarsenit. Konzentration As 1,34:100000[2]). Hier verläuft der Furchungsprozeß bis zur beginnenden Gastrulation normal; die Einstülpung des Urdarms wird aber sehr verzögert und ist bis zum fünften Tage nicht vollendet. Pluteuslarven wurden nicht beobachtet.

Kupfersulfat. Konzentration Cu 1,14:2000000. Hier setzt atypische Furchung ein, welche bis zur Bildung pathologischer Blastulae

1) E. Overton, Studien über Narkose. Jena 1901. S. 101.

2) Die einander entsprechenden Werte (äquimolekular) As 1,34, Cu 1,14, Hg 3,57 beziehen sich auf Fe = 1.

fortschreitet; die gleiche Einwirkung hat eine Lösung der Konzentration Cu 1,14:5000000. Setzt man in letztere Lösung gut bewegliche Blastulae mit beginnender Gastrulation, so sind am anderen Tage keine freischwimmenden Tiere mehr zu finden.

Quecksilberchlorid. Konzentration Hg 3,57:2000000. Die Lösung tötet die in Zweiteilung befindlichen Eier sofort ab. Am anderen Tage ist keine Vierteilung wahrzunehmen. Auch in einer Lösung der Konzentration Hg 3,57:10000000 geht die Furchung nicht weiter. In dasselbe Glas setzte ich nun ebenfalls frei bewegliche Blastulae im Zustande beginnender Gastrulation und letztere verlief auffallenderweise normal weiter[1]). Am vierten Tage waren in der äußeren Form normale Pluteuslarven vorhanden mit allerdings kurzarmigem Skelettstern. Die Arme gelangten auch fernerhin nicht zu voller Entwicklung.

Diese Angaben bedürfen gleichfalls weiterer Bestätigung und darum sollen auch die Versuche mit Metallsalzen im nächsten Sommer wieder aufgenommen worden.

---

1) Auch H. M. Vernon (in „Certain Laws of Variation. I. The Reaction of Developing Organismes to Environment." Proc. roy. Soc. London. 67. 1901 S. 85 ff.) fand, daß ältere Seeigellarven widerstandsfähiger sind gegenüber äußeren Einflüssen als jüngere Entwicklungsstadien.

II.

Aus der medizinischen Klinik zu Straßburg.

Beitrag zur Lehre vom Pulsus intermittens und von der paroxysmalen Bradycardie.

Von

D. Gerhardt, a. o. Professor.

(Mit 3 Kurven.)

Durch Engelmanns physiologische Arbeiten über künstlich bewirkte Störungen des Herzrhythmus sind eine Reihe klinischer Untersuchungen angeregt worden, welche ein genaueres Studium der am kranken Menschen vorkommenden Formen von Herzarhythmie erstreben [1]). Wenn diese Untersuchungen auch bis jetzt in praktischer Richtung leider noch keine Erfolg gebracht, die diagnostische und prognostische Verwertung der Arhythmie entschieden noch nicht gefördert haben, so sind sie doch von großem theoretischen Interesse, da sie tatsächlich eine weitgehende Ähnlichkeit bestimmter Formen von Pulsirregularität mit bestimmten Erscheinungen des physiologischen Experimentes dartun.

So haben Wenckebach [2]), H. E. Hering [3]), Lommel [4]) und andere gezeigt, daß eine große Ähnlichkeit besteht zwischen den durch willkürlichen Reiz am Tierherzen erzeugten „Extrasystolen" und der häufigsten Form von Pulsarhythmie, dem Ausfallen einzelner Schläge in der Radialarterie. Tatsächlich handelt es sich hierbei nämlich nicht um Ausfall, sondern nur um verfrühtes Einsetzen der Kammerkontraktion, und die dieser Kontraktion des ungenügend gefüllten Ventrikels entsprechende Pulswelle ist nur zu

1) Siehe vor allem das eben erschienene Buch von Wenckebach: Die Arhythmie des Herzens (Leipzig, Engelmann), welches sich neben den interessanten eigenen Ausführungen des Verfassers durch gewissenhafte Berücksichtigung der Literatur auszeichnet.

2) Wenckebach, Zeitschr. f. klin. Med. 36.

3) H. E. Hering, Pflügers Archiv 82; Prager med. Wochenschr. 1902.

4) Lommel, Dtsch. Archiv f. klin. Med. 72.

schwach, um an der peripheren Arterie leicht wahrgenommen zu werden; durch Auskultation am Herzen, oft auch durch Befühlen des Karotispulses oder des Spitzenstoßes läßt sich die vorzeitige Systole leicht nachweisen.

Die Analogie solcher verfrühter Kontraktionen mit den von Marey und besonders von Engelmann studierten Extrasystolen des Tierexperiments liegt vor allem in der kompensatorischen Ruhe, d. h. in der Erscheinung, daß die nächstfolgende normale Systole erst in jenem Zeitmoment auftritt, wo sie auch bei Erhaltung der normalen Schlagfolge aufgetreten wäre, oder, anders ausgedrückt, darin, daß das Zeitintervall zwischen den beiden, durch die Extrasystole getrennten normalen Pulsen gleich der Dauer zweier normaler Pulsphasen ist.

Diese Erscheinung der kompensatorischen Ruhe ist die Ursache dafür, daß man beim Befühlen der peripheren Arterie so leicht den Eindruck bekommt, daß ein Puls einfach ausfalle. Andererseits ist eben diese kompensatorische Ruhe von Wenckebach und Lommel als wesentliches Kriterium für die Extrasystole verwendet worden; wenigstens glaubt Wenckebach, daß diejenigen Fälle, wo die Pause kürzer ist, nicht mit Sicherheit als Extrasystolen angesehen werden dürfen, wenn auch ein Teil von ihnen in Wirklichkeit Extrasystolen darstellen möge, die unter bestimmten Umständen (Einsetzen des Reizes am Vorhof) entstehen.

Im Gegensatz zu ihm vindiziert besonders H. E. Hering den Extrasystolen eine viel größere Verbreitung in der Pathologie, er hält, mit Rücksicht auf bestimmte physiologische Versuche, die kompensatorische Ruhe für minder entscheidend und glaubt, die allermeisten Fälle von Pulsarhythmie, sogar scheinbar absolut regellose Pulse, auf Extrasystolen, die nur recht unregelmäßig und in verschiedenen Phasen der Einzelpulse sich einschieben, zurückführen zu können [1]).

Jedenfalls aber werden nach Hering alle Fälle von scheinbarem Ausfallen einzelner Schläge in Wirklichkeit nicht durch Fehlen der Kammerkontraktion (was nach Hering als P. deficiens zu bezeichnen wäre), sondern durch Extrasystolon erzeugt, deren Kriterium er in dem Nachweis der verfrühten Kontraktion des Herzens, am sichersten durch Aufzeichnung des Spitzenstoßes, findet.

Ich habe bei vielfacher graphischer Untersuchung dieser Puls-

1) H. E. Hering, Analyse des P. irreg. perpetuus. Prager med. Wochenschrift. Juli 1903.

form lange Zeit auch immer nur Extrasystolen als Ursache des scheinbaren P. deficiens gefunden; erst in letzter Zeit kam mir ein Fall vor, welcher deutlich andere Verhältnisse darbot.

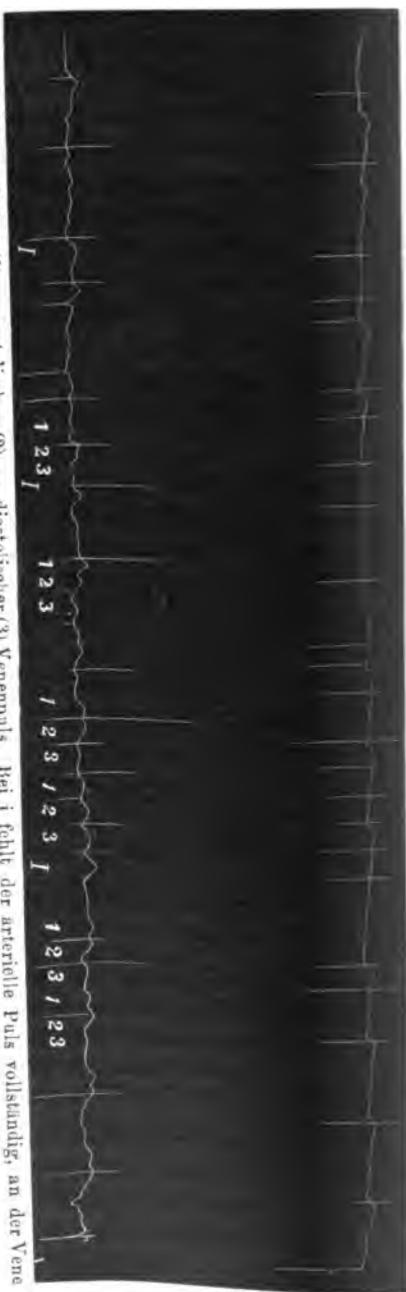
Bei einem vorher gesunden Gelenkrheumatismuskranken, welcher unter Salizylsäurebehandlung prompt entfiebert worden war, sank nach dem Temperaturabfall der Puls auf 60 und hielt sich einige Tage auf dieser Frequenz. Am zweiten fieberfreien Tag fielen in verschiedener Häufigkeit einzelne Pulse, meist der dritte oder vierte Schlag, aus. Am nächsten Tage verloren sich diese Intermittenzen allmählich, Patient erholte sich rasch und wurde am Ende der zweiten Woche ohne nachweisbare Veränderungen des Herzens entlassen.

Ähnlich wie bei typischen Extrasystolen betrug auch hier die Dauer dieser großen Pause das doppelte von der Dauer einer normalen Pulsphase. Gegen das Bestehen von Extrasystolen sprach aber der Auskultationsbefund: man hörte in der Pause am Herzen absolut nichts, während man bei Extrasystolen wenigstens den ersten Ton deutlich, oft sogar verstärkt („frustrane Kontraktionen“ Quinckes) wahrnimmt. (Auch an der Herzbasis war in diesem Fall nichts von Vorhofstönen zu hören.)

Um so auffallender war das Resultat der Aufzeichnung der Venenpulsationen. Es fand sich nämlich während jeder Pulsintermittenz eine deutliche Erhebung an der Vene, und die Ausmessung der Kurve ergab, daß diese Erhebung genau an jener Stelle ihren Platz hat, wo bei normaler Schlagfolge die präsystolische Venenzacke hätte gesucht werden müssen (s. Kurve 1).

Beim Aufzeichnen der Jugularvenenpulsationen erhält man bekanntlich zumeist 3 Erhebungen auf 1 Herzkontraktion: eine präsystolische, durch Vorhofkontraktion bedingte Zacke 1, eine systolische, durch den Arterienpuls mitgeteilte Zacke 2, und eine mit dem Beginn der Herzdiastole zusammenfallende und durch Anschwellung der Vene (vermutlich infolge temporärer Kompression der Cava durch das die Lage ändernde Herz) bedingte Zacke 3; in den Intermittenzen findet sich von diesen 3 Zacken nur die erste, durch Vorhofkontraktion bedingte.

In diesem Fall schlug also der Vorhof in normalem Rhythmus weiter, während die zugehörige Ventrikelkontraktion ausblieb. Aus irgendeinem Grund muß der Ventrikel zeitweise die Fähigkeit, auf den vom Vorhof her weitergeleiteten Reiz zu reagieren, verloren haben. Nach den Experimenten Engelmanns lassen sich am Herzmuskel vier Eigenschaften feststellen, welche unter Umständen unabhängig voneinander beeinflußt werden können: Zuckungsintensität,



Kurve 1. Präsystolischer (1) — systolischer (2) — diastolischer (3) Venenpuls. Bei i fehlt der arterielle Puls vollständig, an der Vene findet sich aber die präsystolische Vorhofswelle an zeitlich normaler Stelle (bei I).



Kurve 2.



In Kurve 2 und 3 gibt die obere Linie die aus den Venen- und Arterienbewegungen sich zusammensetzende Bewegung der seitlichen Halsgegend, die untere Linie die Karotispulse wieder; um die Venenpulse hier ganz auszuschalten, musste der Trichter sehr fest angedrückt werden, daher die Kleinheit der Exkursionen.

Zuckungsfrequenz, Reizleitung, Reizbarkeit. Wenckebach[1]) hat in scharfsinniger Weise zu zeigen gesucht, daß auch in der menschlichen Pathologie isolierte Störungen dieser einzelnen Eigenschaften vorkommen, und er hat gerade mittels dieser Verwertung der Engelmannschen Lehren eine Anzahl von eigentümlichen Pulsarhythmien zu erklären gewußt.

Im oben beschriebenen Fall wird zu denken sein an eine Herabsetzung der Reizbarkeit der Ventrikel oder auch an eine Störung in der Weiterleitung des Reizes vom Vorhof zu den Ventrikeln.

Für den letzteren Fall gibt Wenckebach zweierlei Merkmale, nämlich gewisse gesetzmäßige Unterschiede in der Dauer der einzelnen auf die Pause folgenden Arterienpulse (die etwas komplizierte Begründung siehe bei Wenckebach, Arhythmie S. 69—82 u. Ztschr. f. kl. Med. 37) und Unterschiede in dem Zeitintervall zwischen Vorhof- und Kammerzuckung. Wenckebachs erstes Kriterium trifft für meinen Fall nicht zu: die einzelnen Pulse sind zwar nicht genau gleich lang, aber es sind die unmittelbar auf die Pause folgenden etwas kürzer als die darauf kommenden, während nach Wenckebach dies Verhältnis umgekehrt sein sollte; eine Differenz in der zeitlichen Entfernung von Vorhof- und Karotispuls in der von Wenckebach geforderten Art (Verkürzung in den unmittelbar auf die Pause folgenden Pulsen) ist zwar an einigen Stellen meiner Kurven deutlich. Mir scheint aber dieses Verhältnis nicht eindeutig, denn man könnte sich jene Verkürzung auch folgendermaßen zurechtlegen: In der langen Pause sinkt der Aortendruck wesentlich tiefer ab, als während der normalen Diastolen; deshalb wird bei der folgenden Kammerkontraktion im Ventrikel die Höhe des Aortendruckes früher erreicht, der Blutausfluß beginnt früher als bei den übrigen Herzkontraktionen. Maßgebend würde hier der zeitliche Vergeich der Vorhofwelle mit dem Spitzenstoß sein; leider besitze ich von meinem Patienten keine Spitzenstoßkurven.

Wenn ich somit die Frage, ob hier die Reizleitung oder die Anspruchsfähigkeit der Kammern geschädigt war, ob nach Engelmanns Terminologie eine dromotrope oder bathmotrope Störung[2]) vorlag, nicht entscheiden kann, so scheint mir doch die Tatsache von Interesse, daß in meinem Fall ein Pulsus intermittens (P. deficiens nach Hering) bestand, der sicher nicht durch Extrasystolen zustande kam, und daß dieses zeitweilige Versagen der Herzkammern als vorübergehende Erscheinung bei einem sonst nicht nachweisbar geschädigten Herzen auftrat.

---

1) Wenckebach, Zeitschr. f. klin. Med. 37 u. 39.

2) Nach den kürzlich erschienen Darlegungen von A. Bethe (Allg. Anatomie und Physiologie des Nervensystems, Leipzig 1903, letztes Kapitel, s. besonders S. 445) würde man statt dieser beiden Termini besser „Störungen der (intrakardialen) Herznerven“ und „Störungen des Herzmuskels“ zu setzen haben.

Einen analogen Fall hat, soviel ich sehe, bis jetzt nur J. Mackenzie[1]) beschrieben; er betraf einen kräftigen Mann, bei dem sich während der Rekonvaleszenz nach Influenza ein psychischer Depressionszustand entwickelt hatte; während dieses Zustandes beobachtete Mackenzie jenes zeitweise Aussetzen des Pulses bei erhaltenem Vorhofrhythmus, andere Zeichen von Herzstörung bestanden zu keiner Zeit. Mackenzie gibt noch an, dieselbe Erscheinung auch bei übermäßiger Digitaliswirkung gesehen zu haben.

Noch schwerer zu deuten sind die in Fig. 2 und 3 wiedergegebenen Pulsbilder, welche bei einem typischen Fall Adams-Stokesscher Krankheit während eines Bradycardieanfalls aufgenommen wurden[2]). Ähnlich wie in den Fällen von His[3]), Jaquet[4]), Lichtheim[5]), Wenckebach[6]) sah man bei diesem Patienten während der Pausen des Karotispulses, dessen Schlagzahl auf 20 in der Minute sank, die Jugularvenen deutlich in viel rascherem Rhythmus weiter pulsieren.

Die Kurve zeigt, daß die Jugulariserhebungen in annähernd regelmäßigem Intervall, 5—6 mal so oft als die Karotispulse, erfolgen. An einigen Teilen der Kurven (Fig. 2) ist das Zeitintervall zwischen den Arterien- und den unmittelbar vorausgehenden Venen- (= Vorhofs-) pulsen ziemlich konstant, nur im Verhältnis zur normalen Schlagfolge auffallend groß (reichlich $^1/_3$ Sekunde gegenüber etwa $^1/_{12}$). Diese Verlängerung des Intervalls macht es unwahrscheinlich, daß die Störung bei dem Bradycardieanfall nur in einer Verminderung der Anspruchsfähigkeit der Kammer beruhe; denn damit ließe sich zwar die Verminderung der Kammerpulse, nicht aber diese Verzögerung erklären. Eher wäre zu vermuten, daß die Reizleitung zwischen Vorhof und Kammer hier derart erschwert sei, daß nur jeder 6. Reiz, und zwar auch nur unter bedeutender Verzögerung, zum Ventrikel durchdringen könne.

Einer so einfachen Deutung widersprechen aber andere Abschnitte der Kurven, als deren Typus Fig. 3 dienen kann. Hier ist das Intervall zwischen Vorhofs- und Ventrikelpuls bei 4 aufeinanderfolgenden Ventrikelkontraktionen ganz auffallend verschieden groß,

---

1) Mackenzie, Brit. med. journ. 1902. II. S. 1411,

2) Der Kranke lag auf der Straßburger psychiatrischen Klinik; ich verdanke die Möglichkeit, die Kurven hier zu verwerten, der freundlichen Erlaubnis des Herrn Hofrat Fürstner.

3) Archiv f. klin. Med. 64. 4) Ebenda. Bd. VII.

5) D. med. Wochenschr. 1902. Vereinsbeil. S. 69.

6) Arhythmie. S. 86.

bei der ersten geht die Venenerhebung etwa wie unter normalen Verhältnissen der Karotiswelle unmittelbar voran, bei den beiden nächsten ist der Abstand etwa so groß, als bei den Pulsen der obigen Kurve 2, bei der vierten beträgt er fast die ganze Dauer der Vorhofsrevolution. Die Kurve zeigt in dieser Hinsicht große Ähnlichkeit mit einer von einem analogen Fall stammenden Kurve von Mackenzie[1]), die in dem Wenckebachschen Buch (S. 87) reproduziert ist.

Hier bleibt, falls man nicht rasche Schwankungen in der Störung der Reizleitung während des Anfalls zulassen will, für die Deutung kaum etwas anderes übrig, als mit Wenckebach anzunehmen, daß der „Herzblock" hier ein vollkommener sei, daß also jede Beeinflussung des Ventrikels durch die höher gelegenen Herzteile aufgehört habe und daß Vorhof und Ventrikel jeder für sich in seinem eigenen Rhythmus pulsiere.

1) J. Mackenzie, The Study of the Pulse. Edinburg und London 1902. Zit. nach Wenckebach; das Original war mir nicht zugängig.

III.

Aus der medizinischen Klinik zu Straßburg i. E.

Eine neue Methode der quantitativen Eiweissbestimmung.

Von

Dr. Emil Reiss.

Die Klinik besitzt bisher kein exaktes, leicht und schnell ausführbares Verfahren der quantitativen Eiweißbestimmung. Von den bekannteren Methoden gibt das spezifische Gewicht und der Trockengehalt nur approximative Werte. Der „Eßbach" liefert, besonders wenn die Proben verdünnt werden müssen, ganz unzuverlässige Resultate. Die Stickstoffbestimmung nach Kjeldahl gibt geringe Schwankungen nicht ausreichend scharf wieder. Eine kürzlich von Jolles inaugurierte volumetrische Methode ist immer noch recht kompliziert, und die beste Eiweißbestimmung, die Ausfällung und Wägung, nimmt mehrere Tage in Anspruch. Zudem erfordern die meisten dieser Verfahren eine größere Menge Material.

Es muß daher willkommen sein, daß sich eine physikalische Methode der quantitativen Eiweißbestimmung darbietet, die alle anderen an Exaktheit übertrifft und nur der Ermittlung des spezifischen Gewichts an Bequemlichkeit nachsteht. Es ist das die Bestimmung des Brechungskoeffizienten, der bei tierischen Flüssigkeiten — wie in einer früheren Arbeit (5) nachgewiesen wurde — hauptsächlich vom Eiweißgehalt abhängig ist. Der von mir verwendete Apparat ist das von der Firma Carl Zeiß hergestellte Eintauchrefraktometer nach Pulfrich[1]). Der große Vorteil des Apparates besteht darin, daß — einer von mir vorgeschlagenen Abänderung zufolge — ein einziger Tropfen genügt, um bei genauer Temperaturregulierung den Brechungskoeffizienten der betreffenden Flüssigkeit zu bestimmen. Die Untersuchung des Blutserums gestaltet sich daher folgendermaßen: durch Einstich in Fingerbeere

1) Vergl. Nr. 1 bis 6 des Literaturverzeichnisses.

oder Ohrläppchen wird Blut in eine dünne Glaskapillare angesaugt. (Die erforderliche Blutmenge ist nicht größer als bei der Hämoglobinometrie.) Die Kapillare wird beiderseits mit festweichem Paraffin oder Wachs verschlossen und in aufrechter Stellung aufbewahrt, bis sich das Serum gut abgesondert hat (1/2 bis 12 Stunden). Dann wird das Röhrchen abgebrochen, der Kruorfaden herausgezogen und ein Tropfen Serum zwischen die beiden Prismen des Apparats gebracht. Die Ablesung des Brechungsexponenten erfolgt bei einer Temperatur von 17,5° C., die mit Hilfe eines konstanten Wasserstroms und Gasflamme eingestellt wird. Die klinische Verwendung der Methode war bisher daran gescheitert, daß die Lichtbrechung von 1 Proz. Eiweiß noch nicht genau bekannt war. In unserer früheren Arbeit konnten darüber nur approximative Angaben gemacht werden. Ein gleichfalls approximativer Wert ist in einer Arbeit von Strubell (2) angegeben. Im übrigen findet sich in der Literatur nur noch eine Angabe bei Grober (3), die aber vom richtigen Wert weit entfernt bleibt. Es war daher eine naheliegende Aufgabe, den Brechungskoeffizienten für 1 Proz. Eiweiß genau zu ermitteln.

Zunächst jedoch mußten wir, um die klinische Verwertbarkeit der Methode beurteilen zu können, feststellen, inwieweit eine etwaige Verschiedenheit der Lichtbrechung der einzelnen Eiweißkörper geeignet war, das Resultat störend zu beeinflussen. Zu diesem Zweck wurde der Brechungsexponent der durch fraktionierte Salzfällung isolierten Eiweißkörper des Blutserums bestimmt. Die Ergebnisse, die nachstehende Tabelle wiedergibt, stellen diejenige Zahl dar, die man zu dem Brechungsindex (n_D) des destillierten Wassers (1,33320 bei 17,5° C.) addieren muß, um den Brechungsindex einer 1 proz. Lösung von Eiweiß in Wasser zu erhalten.

Tabelle I.

	Englobulin	Pseudoglobulin I	Pseudoglobulin II	Kristall. Albumin	Amorphes Albumin
Anteil v. n_D für 1 Proz. Eiweiß bei 17,5° C.	0,00230	0,00224	0,00230	0,00201	0,00183

Die Tabelle zeigt, daß die Unterschiede im Brechungskoeffizienten der Eiweißkörper des Blutserums keine sehr großen sind. Nehmen wir den ungünstigen Fall, daß das Verhältnis von Globulin zu Albumin, das im Blutserum etwa 1:1 beträgt, in einem Exsudat

gleich 3:1 wäre, so würde der Anteil des Brechungskoeffizienten für 1 Proz. Gesamteiweiß um etwa 0,00009 abnehmen. Bei einem Eiweißgehalt von 4 Proz. würde der Fehler alsdann 0,17 Proz. Eiweiß ausmachen, also immer noch relativ gering sei. Bei Blutuntersuchungen sind indessen auch solche Fehler nicht zu fürchten, weil hier das Verhältnis von Globulin zu Albumin ein sehr konstantes ist.

I. Blutserum.

Wir konnten nun dazu übergehen den Brechungskoeffizient für 1 Proz. Gesamteiweiß direkt zu bestimmen. Das geschah zunächst an menschlichem Blutserum. Das gelegentlich eines Anfalls von Asthma bronchiale einem im übrigen gesunden Patienten durch Schröpfköpfe entzogene Blut wurde geschlagen und zentrifugiert. Das Serum wurde so lange der Dialyse gegen Brunnen- und destilliertes Wasser unterworfen, bis kein Kochsalz mehr in die Außenflüssigkeit überging. Das durch Ausfallen von Englobulin leicht getrübte Serum wurde filtriert und der Brechungskoeffizient der nun salzfreien Lösung bestimmt. Er betrug 1,34328, also der Anteil für Eiweiß 0,01008. Der Eiweißgehalt der Lösung wurde durch Fällen mit Alkohol (nach Hoppe-Seyler) und Wägung ermittelt. Er betrug 5,924 Proz. Der Ausschlag des Brechungsexponenten für 1 Proz. Eiweiß war also 0,00170. Außerdem wurde Brechungsexponent und Eiweißgehalt des Gesamtserums bestimmt und daraus der Anteil des Brechungsexponenten für die Nichteiweißkörper (Salze, Fette usw.) des Serums berechnet. Er betrug 0,00269.

Eine zweite Bestimmung wurde in etwas anderer Weise an Pferdeblutserum vorgenommen. Eine genau abgemessene Menge desselben wurde auf etwa das zehnfache verdünnt, die ausgefallenen Globuline durch abgemessenen Zusatz von Natriumkarbonat wieder zur Lösung gebracht und aus den Brechungskoeffizienten des nativen und des verdünnten Serums unter Abrechnung der Lichtbrechung des zugefügten Natriumkarbonats der Verdünnungsgrad berechnet. Sodann wurde ausprobiert, wieviel Essigsäure einem bestimmten Quantum des verdünnten Serums zugesetzt werden mußte, um das Eiweiß in der Hitze zum völligen Ausfallen zu bringen. Eine dementsprechend gestaltete Mischung wurde im zugeschmolzenen Glasröhrchen etwa 10 Minuten auf 100° erhitzt. Nach einigem Stehenlassen wurde das Röhrchen geöffnet und ein Tropfen der obenstehenden Flüssigkeit — die nur noch Spuren Eiweiß enthielt — refraktometrisch untersucht. Der Eiweißgehalt des nativen wie des verdünnten Serums wurde

durch Wägung (Fällen mit Alkohol, einstündiges Erhitzen auf 80°) bestimmt. Aus den so erhaltenen Zahlen berechnete sich der Anteil des Brechungskoeffizienten:

Für 1 Proz. Eiweiß auf 0,00175, für die Nichteiweißkörper des gesamten Serums auf 0,00292.

Endlich wurde am eignen der Fingerbeere entnommenen Blut eine weitere Untersuchung in der eben beschriebenen Weise vorgenommen. Doch konnte, da die Menge nicht ausreichte, der Eiweißgehalt durch Wägung und daher auch der Brechungskoeffizient für 1 Proz. Eiweiß nicht nochmals bestimmt werden. Der Brechungsanteil für die Nichteiweißkörper des Serums betrug 0,00271.

Das Mittel aus den 3 Untersuchungen ist also:

Für 1 Proz. Serumeiweiß 0,00172[1]), für die Nichteiweißkörper des Serums 0,00277.

Mit Hilfe dieser Zahlen läßt sich der Eiweißgehalt des Blutserums aus dem Brechungskoeffizient berechnen. Der Salzgehalt des Blutserums ist äußerst konstant, die andern Bestandteile, wie Fette, Lecithin, pathologische Produkte oder gar künstlich in die Blutbahn eingebrachte Stoffe sind in so minimalen Mengen vorhanden, daß ihre quantitative oder qualitative Veränderung für uns nicht in Betracht kommt. Wir brauchen daher nur vom Brechungskoeffizienten des Serums den Anteil der Nichteiweißkörper = 0,00277 und den Brechungsindex des destillierten Wassers = 1,33320 abzuziehen und den Rest durch 0,00172 zu dividieren, um den Prozentgehalt an Eiweiß zu erfahren. Der Brechungskoeffizient muß stets ausgerechnet werden und darf niemals — wie das in allen bisherigen Veröffentlichungen geschehen ist — in Skalenteilen des Apparats ausgedrückt werden; denn ein Teilstrich entspricht an den verschiedenen Stellen der Skala einem verschieden großen Werte des Brechungsexponenten. Natürlich ist es ein leichtes, eine Tabelle herzustellen, vermittelst deren man die Skalenteile direkt in Eiweißprozente umrechnen kann.

Wir haben unsere Untersuchungen des normalen Blutserums an einer größeren Reihe von Fällen fortgesetzt und fanden unsere frühere Angabe bestätigt, daß die äußersten schon ans Pathologische streifenden Werte sind: 56—64 Skalenteile = n_D 1,34873—1,35168 = 7,42 Proz. bis 9,13 Proz. Eiweiß. In runden Zahlen kann man den normalen Eiweißgehalt des menschlichen Blutserums gleich 7,5 Proz. bis 9 Proz. setzen.

1) Die Tatsache, daß der Brechungskoeffizient der durch Ammonsulfat getrennt gefällten Eiweißkörper größer ist als der des Gesamtserumeiweiß, ist andernorts (6) besprochen.

Nachstehend geben wir einige Krankheitsfälle wieder, in denen der Brechungsindex und daraus der Eiweißgehalt des Blutserums bestimmt wurde. Zunächst einige Beispiele von herabgesetztem Eiweißgehalt:

Tabelle II.

Diagnose	n_D	Eiweiß in Proz.
Tumor cerebri	1,34864	7,37
Alte Ischias	1,34867	7,38
Skorbut	1,34867	7,38
Magenerweiterung	1,34869	7,40
Ulzeriertes Ösophagusdivertikel	1,34700	6,41
Tumor in abdomine	1,34676	6,27
Phthisis pulmonum	1,34827	7,15
Phthisis pulmonum	1,34746	6,68

In allen diesen Fällen handelte es sich um Patienten, die durch ihr chronisches Leiden schon mehr oder weniger heruntergekommen waren. Es ist ersichtlich, daß die Abnahme des Eiweißgehalts im wesentlichen durch den Allgemeinzustand bedingt ist, ohne von der Art der Erkrankung abzuhängen. Der Eiweißgehalt kann auch bei schweren Affektionen normal sein, vorausgesetzt, daß der Ernährungszustand nicht zu sehr beeinträchtigt ist. Dies veranschaulicht Tabelle III.

Tabelle III.

Diagnose	Bemerkungen	n_D	Eiweiß in Proz.
Gicht	Seit 10 Jahren; jetziger Anfall seit 2 Tagen. 92 Proz. Hämoglobin.	1,34960	7,92
Leukämie	2241000 Erythrozyten, 237000 Leukozyten. 30 Proz. Hämoglobin.	1,34995	8,13
Leukämie	—	1,35128	8,90
Phthisis incipiens	59 Proz. Hämoglobin.	1,35090	8,68
Latente Phthise	Seit 5 Jahren.	1,34966	7,96
Pleuritis exsud. acuta	—	1,34922	7,70
Bleikolik	—	1,34926	7,73
Gastritis chron.	Seit 4 Jahren.	1,35131	8,92
Hitzschlag	Mittelschwerer Fall mit Ausgang in Genesung.	1,34978	8,03

Auch bei akuten Infektionskrankheiten geht der Eiweißgehalt nicht etwa dem Verlauf der Krankheit parallel, sondern ist von der Schwere des Infekts und der Dauer des Befallenseins, kurz von der

Konsumption des Kranken abhängig. An der Hand einiger Fälle von Typhus abdominalis zeigt dies Tabelle IV.

Tabelle IV. Typhus abdominalis.

Patient	Bemerkungen	Tag seit Auftreten d. ersten Symptome	Temp.	Puls	n_F	Eiweiß in Proz
1. 29jähr. Küfer.	Seit 1 Tag im Spital.	4.	39,7°	94	1,34892	7,53
	—	5.	38,5°	84	1,34869	7,40
	—	6.	39,8°	96	1,34891	7,52
	Darmblutg. (ca. 1/4 l).	7.	39,4°	98	1,35024	8,30
	—	8.	38,7°	78	1,35009	8,21
	—	10.	38,9°	80	1,34887	7,50
	—	11.	39,2°	78	1,34910	7,63
	—	12.	39,0°	80	1,34884	7,48
	—	14.	38,8°	78	1,34846	7,26
	—	18.	37,5°	60	1,34956	7,90
2. 20jähr. Elektrotechniker.	Seit 4 Tagen im Spital. Bisher febris continua 38,2—39,7°.	13.	38,3°	96	1,34817	7,09
	—	27.	37,2°	108	1,35249	9,60
	Seit 8 Tagen kein Fieber.	46.	36,5°	90	1,35155	9,06
3. 28jähr. Puella publica.	Seit heute im Spital	28.	40,8°	110	1,35019	8,27
	—	31.	37,8°	100	1,34887	7,50
4. 31jähr. Walzenarbeiter.	Seit heute im Spital.	21.	—	—	1,35007	8,20
	—	24.	39,7°	77	1,34953	7,88
	Seit 1 Tag kein Fieber.	42.	36,5°	80	1,35021	8,28
5. 23jähr. Fabrikarbeiter.	Seit 2 Tagen im Spital. Hohes Fieber bis zum 18. Krankheitstage.	8.	39,7°	96	1,34767	6,80
		19.	36,5°	80	1,34774	6,84
6. 17jähr. Tagner.	Rekonvaleszent.		36,7°	74	1,35122	8,87
7. 30jähr. Bahnpostschaffner.	Rekonvaleszent.		36,6°	94	1,34920	7,69
8. 30jähr. Schlosser.	Seit 9 Tagen im Spital. Nephritis.	?	40,0°	128	1,34766	6,80
	8 Tage später.	?	39,0°	130	1,34664	5,20

Auffallend ist in den zwei ersten Fällen der Tabelle das plötzliche Ansteigen des bereits gesunkenen Eiweißgehalts zu normalen und übernormalen Werten. Im Falle 1 war kurz zuvor eine Darmblutung aufgetreten, bei Fall 2 ließ sich nichts Besonderes nachweisen. Letzterer Fall ist der einzige, in dem wir ein Steigen des Eiweißgehalts über die Norm beobachtet haben. Eine ausreichende Erklärung können wir für dieses Verhalten nicht geben. Im übrigen entspricht der niedrigere Eiweißgehalt auch beim Typhus abdominalis stets der stärkeren Konsumption des Kranken. Ein Zusammenhang mit der Fieberkurve ist nur insofern zu konstatieren, als beim Eintreten der normalen Temperatur auch der Eiweißgehalt mehr oder minder rasch

einen normalen Wert erreicht. Doch braucht er in leichten Fällen überhaupt nicht oder kaum unter die Norm herabzusinken.

Die Abhängigkeit des Eiweißgehalts vom Ernährungszustand ließ sich auch an hungernden Individuen zeigen. Wir haben zwei Fälle untersucht: einmal sank der Eiweißgehalt nach 21 stündigem Hungern um 0,73 Proz., das andere Mal nach 36 stündigem Hungern um 0,88 Proz.

Nur einer Krankheit ist in gewissen Stadien das Sinken des Eiweißgehalts etwas regelmäßig eigen, das ist der Nephritis mit Ödemen. Der bei Nephritis auch ohne Wassersucht, sehr oft herabgesetzte Eiweißgehalt des Bluts fällt beim Auftreten von Ödemen zu den niedrigsten von uns beobachteten Werten herab, um mit dem Schwinden der Ödeme wieder anzusteigen. Chronische Nephritiden stellen zuweilen Ausnahmen von dieser Regel dar: Hier kann bei zunehmender Kachexie der Eiweißgehalt weiter sinken, auch wenn die Ödeme geringer werden. (Vergl. Tabelle V, Fall 5). Die Eiweißarmut des Blutserums bei Nierenwassersucht ist eine längst bekannte, wenn auch nicht ausreichend erklärte Tatsache, die als Hydrämie oder richtiger Hypalbuminose des Serums bezeichnet worden ist. Wir geben nachstehend einige Beispiele. Die Fälle 3 und 4 sind schon früher (5) eingehender veröffentlicht worden.

Tabelle V.

Patient	Datum	Diagnose	Bemerkungen	Eiweißgehalt des Harns nach Esbach	n_D des Blutserums	Eiweißgehalt d. Blutserums in Proz.
1. 20jähr. Schlosser.	24. Juli 02	Nephritis acuta.	Starke Ödeme.	4 ‰	1,34535	5,45
	12. Aug. 02	—	Seit 8 Tagen keine Ödeme mehr.	1/4 ‰	1,34807	7,03
2. 31jähr. Schreiber.	24. Juli 02	Nephritis acuta.	Keine Ödeme mehr.	1/2 ‰	1,34919	7,69
3. 33jähr. Ehefrau.	25. Sept. 1901.	Skarlatina-nephritis.	Keine Ödeme mehr.	4,5 ‰	1,34749	6,70
4. 29jähr. Ehefrau.	25. Sept. 1901.	Nephritis chronica.	Starke Ödeme. Pleuritis.	7 ‰	1,34528	5,41
5. 23jähr. Tagner.	23. Juli 02	Nephritis chronica.	Starke Ödeme am ganzen Körper.	4 3/4 ‰	1,34557	5,58
	27. Juli 02	—	Ödeme etwas gering. 56 Proz. Hämoglobin.	3 ‰	1,34527	5,41
	12. Aug. 02	—	Ödeme bedeutend zurückgegangen.	1 1/2 ‰	1,34435	4,87

Aus der Gesamtheit unserer Beobachtungen ergibt sich, daß der Eiweißgehalt des Blutserums ein Merkzeichen des Allgemeinzustandes darstellt. Er zeigt uns damit gelegentlich wohl auch an, wie die Bilanz des Gesamtorganismus steht, wieviel Widerstand der Patient den Angriffen der Krankheit noch entgegenzusetzen hat, er bildet somit unter Umständen eine äußerst brauchbare Stütze für die Prognose. Einen Eiweißgehalt von weniger als 6,5 Proz., beim Vorhandensein von Ödemen von weniger als 5 Proz., möchten wir als sehr ungünstiges Anzeichen betrachten. Doch sollen diese Zahlen nur ganz allgemeine Anhaltspunkte bieten, im einzelnen Fall wird man sie nach Schwere und Dauer der Erkrankung zu modifizieren haben. In ähnlicher Weise hat man bisher schon den Hämoglobingehalt des Bluts prognostisch verwendet. Wir haben, wie aus den Tabellen ersichtlich, einige Male gleichzeitig den Hämoglobingehalt bestimmt und gesehen, daß er oft viel früher herabgesetzt ist als der Eiweißgehalt des Serums. Dieses sucht seinen Eiweißbestand mit viel größerer Zähigkeit zu erhalten, er wird nur schwer und spät angegriffen. Wir werden daher im Beginn chronischer Erkrankungen gut tun, den Hämoglobingehalt zu bestimmen, in vorgeschritteneren Stadien, ferner bei akuten Krankheiten und besonders bei Nephritis wird uns der Eiweißgehalt mehr sagen. Die beiden Methoden ergänzen sich.

II. Ex- und Transsudate.

Da der Brechungskoeffizient des Eiweiß in Ex- und Transsudaten ein anderer sein konnte als im Blutserum, da wir ferner den Brechungsanteil für die anderen Bestandteile nicht kannten, haben wir an vier Ex- und Transsudaten nochmalige quantitative Untersuchungen angestellt. Der Anteil des Brechungsexponenten für Eiweiß wurde durch Bestimmung vor und nach dem Kochen ermittelt, ähnlich wie es beim Pferdeserum eingehend beschrieben wurde. Gleichzeitig wurde das spezifische Gewicht gemessen und der Eiweißgehalt durch Wägung und nach Eßbach bestimmt. Tabelle VI stellt die Resultate zusammen. Wir haben darin den Eiweißgehalt auch aus dem spezifischen Gewicht nach einer von Reuß [1]) aufgestellten Formel berechnet.

---

1) Zitiert nach O. Vierordt, Diagnostik der inneren Krankheiten. 1901. S. 152.

Tabelle VI.

Diagnose	Spez. Gewicht	n_D	Eiweißgehalt nach Eßbach in Proz.	Eiweißgehalt aus d. spez. Gew. in Proz.	Eiweißgehalt durch Wägung in Proz.	Anteil von n_D für 1 Proz. Eiweiß	Anteil von n_D für die Nichteiweißkörper	Eiweißgehalt aus n_D berechnet i. Proz.
Pleurit. serosa tuberc. . . .	1020	1,34423	2,75	4,7	4,888	0,00168	0,00283	4,67
Pleurit. serohaemorrhag. tuberculosa . .	1024	1,34660	7,5	6,2	5,419	0,00197	0,00282	5,96
Pleurit. seropurul. postpneumonica . . .	1023	1,34604	7	5,82	5,837	0,00185	0,00213	5,65
Ascites b. Cirrhose cardiaque .	1019	1,34324	3,5	4,33	4,294	0,00187	0,00200	4,13

Wir sehen, daß eine solche Regelmäßigkeit wie im Blutserum, hier nicht vorhanden ist. Das erklärt sich ausreichend aus der variierenden Zusammensetzung des Eiweiß in Ex- und Transsudaten. Auch der Gehalt an anderen Substanzen ist hier natürlich größeren Schwankungen unterworfen. Trotzdem ist die Bestimmung nicht mit allzugroßen Fehlern verbunden. Ein besonderer Vorzug der Methode liegt darin, daß die bei einer Probepunktion gewonnene Menge zur Bestimmung mehr als ausreicht. Die aus unserer Zusammenstellung sich ergebenden Mittelwerte sind 0,00184 für 1 proz. Eiweiß und 0,00244 für die Summe der übrigen Bestandteile. Wir haben mit Hilfe dieser Zahlen in der letzten Spalte der Tabelle den Eiweißgehalt berechnet. Wir sehen, daß Fehler bis zu 1/2 Proz. Eiweiß möglich sind. Aber die Bestimmung ist noch immer ungleich genauer als der gänzlich unbrauchbare Eßbach, der selbst dem spezifischen Gewicht an Exaktheit bedeutend nachsteht. Im folgenden sind einige Fälle von Ex- und Transsudaten zusammengestellt, in denen wir den Eiweißgehalt mit Hilfe des Brechungskoeffizienten bestimmt und zum Teil auch den mikroskopischen Befund verfolgt haben (siehe Tabelle VII auf folgender Seite).

Unsere Tabellen bestätigen die alte Erfahrung, daß sich entzündliche Exsudate vor Stauungstranssudaten häufig durch einen hohen Eiweißgehalt auszeichnen. Die Anasarkaflüssigkeit in einem Fall von schwerem Herzfehler (Tabelle VII) enthält weit weniger als 1 Proz. Eiweiß, dagegen die pleuritischen Exsudate der Tabelle VI stets mehr als 4 Proz. Wie aber die Entscheidung, ob aktive Entzündung oder passive Transsudation oder beides oft schwierig, ja unmöglich ist, so gibt es auch Fälle, in denen der

Tabelle VII.

Diagnose	Datum 1902	Untersuchte Flüssigkeit	Spez. Gewicht	Eiweißgehalt nach Eßbach in Proz.	n_D	Eiweißgehalt aus n_D berechnet in Proz.	Mikroskopischer Befund
Vitium cordis, Hydrops universalis.	11. April.	Anasarkaflüssigkeit.	1010	0,3	1,33597	0,18	—
	3. Mai.	do.	1012	0,25	1,33590	0,14	—
Pleurit. chron. serosa duplex.	12. April.	Flüssigkeit aus der linken Pleura.	1017	2,3	1,34143	3,15	Einige Placards, reichlich Lymphocyten.
	26. April.	do.	1014	2,5	1,34133	3,09	Nur vereinzelte Placards, viel Einzelendothelien. Viel mehr Lymphocyten als polynukleäre.
	14. April.	Flüssigkeit aus der recht. Pleura.	1012	2	1,34010	2,42	Zahlreiche Placards und Einzelendothelien. Polynukleäre und Lymphocyten in gleicher Menge.
	18. April	do.	1012	2,25	1,33964	2,17	Wie am 14. April.
Pleuritis serohaemorrhagica sin. Seit 4 Monat. (Tumor?)	28. April.	Flüssigkeit aus der linken Pleura.	1026	5	1,35106	8,38	Zahlreiche zerfallene, verfettete und vakuolarisierte Leukocyten u. Endothelien. Einzelne Erythrocyten.
	30. April.	do.	1026	7	1,35039	8,02	Einige Placards, mehr rote Blutkörperchen, sonst wie am 28. April.

Eiweißgehalt eine mittlere Höhe einnimmt. Das sehen wir z. B. bei dem Fall von Pleuritis chronica serosa duplex (Tabelle VII). Der Eiweißgehalt schwankt um mittelgroße Werte, und es wäre zum mindesten gewagt, wenn man schließen wollte, daß der höhere Eiweißgehalt der linken Pleuraflüssigkeit einem stärkeren Grad von entzündlicher Exsudation auf dieser Seite entspreche. Vielmehr können hier noch mancherlei andere Einflüsse in Betracht kommen, wie die Eindickung durch längere Dauer des Krankheitsprozesses einerseits und die Verdünnung durch häufige Punktionen andererseits. Gerade die Einwirkung dieses letzteren Moments ist in allen Fällen der Tabelle VII augenscheinlich. Ferner ist es nicht von der Hand zu weisen, daß auch das Aufsteigen oder Absinken des Eiweißgehalts im Blut einen entsprechenden Einfluß auf die Exsudationsflüssigkeiten ausüben könnte. Endlich gibt es auch reine Stauungstranssudate mit hohem Eiweißgehalt wie die Ascitesflüssigkeit bei Cirrhose cardiaque in Tabelle VI. In dem letzten Fall der Tabelle VII weist der außergewöhnlich hohe Eiweißgehalt auf etwas Besonderes hin. Der mikroskopische Befund und andere Gründe ließen in dem leider nicht

obduzierten Fall eine Neubildung der Lunge vermuten. Die Verhältnisse liegen also bei Ex- und Transsudaten sehr kompliziert und deren alte Unterscheidung nach dem Eiweißgehalt läßt sich nicht aufrecht erhalten. Das entwertet indessen die Methode nicht; vielmehr könnte unter Umständen die fortlaufende Kontrolle des Eiweißgehalts mit Hilfe häufiger Probepunktionen vielleicht das Eintreten der Resorption erkennen lassen und also die Therapie beeinflussen. Hierzu wären allerdings zunächst Untersuchungen an einer größeren Versuchsreihe notwendig.

In Tabelle VII wurde der Eiweißgehalt aus dem Brechungsexponenten durch Abzug des Durchschnittswerts der Summe der Nichteiweißkörper und Division des Restes durch den mittleren Wert von 1 Proz. Eiweiß berechnet. Diese Art der Berechnung des Eiweißgehalts genügt für grobe Bestimmungen vollständig. Vielleicht ist sie für Vergleiche in einem und demselben Fall ausreichend brauchbar, sofern man nämlich annehmen darf, daß bei dem gleichen Individuum die Zusammensetzung des Eiweiß und die Menge der übrigen Bestandteile von Ex- und Transsudaten keinen sehr großen Schwankungen unterworfen ist. Wird jedoch Genauigkeit verlangt, so ist die Bestimmung des Brechungskoeffizienten vor und nach dem Kochen auszuführen und der Eiweißgehalt aus der Differenz zu berechnen. Wir haben die Methode für das Pferdeblutserum eingehend besprochen, nur möchten wir empfehlen, der Flüssigkeit vor der Untersuchung Kochsalz in solcher Menge zuzufügen, daß die verdünnte Lösung noch $^1/_2$ bis 1 Proz. enthält (also wenn eine vierfache Verdünnung nötig ist, 2—4 Proz. Kochsalz). Dadurch wird das Ausfallen von Globulinen beim Verdünnen vermieden und die völlige Koagulation in der Hitze von der Reaktion unabhängig gemacht. Es wird also der Zusatz von Natriumkarbonat und Essigsäure überflüssig. Die Bestimmung nimmt so nicht mehr als eine halbe Stunde in Anspruch.

III. Cerebrospinalflüssigkeit.

Wir haben in dieser Weise in einigen Fällen die Ausbeute von Lumbalpunktionen untersucht (Tabelle VIII). Der Berechnung des Eiweißgehalts wurde der für das Blutserum festgestellte Wert zugrunde gelegt (siehe Tabelle VIII auf folgender Seite).

Der gefundene Eiweißgehalt ist in allen Fällen höher als normal und entspricht der Intensität der bei der Kochprobe erhaltenen Koagulation.

Tabelle VIII.

Diagnose	Kochprobe	Differenz von n_D vor u. nach dem Kochen	Berechneter Eiweißgehalt in Proz.
Hirnabszeß	Mäßige Trübung.	0,00018	0,10
Mening. cerebrospin. zweifelhaften Ursprungs . .	Einige Flocken.	0,00021	0,12
Mening. cerebrospin. tuberculosa	Starker Niederschlag.	0,00026	0,15

Wir glauben, im vorstehenden dargetan zu haben, daß die Eiweißbestimmung aus dem Brechungskoeffizienten den bisher üblichen Methoden überlegen ist. Daß Spuren Eiweiß der Untersuchung entgehen, beeinträchtigt den Wert der Methode nicht, sie entgehen selbst der Wägungsanalyse. Und wenn in den angeführten Tabellen hier und da kleine Abweichungen vorkommen, so hat meine Methode auch dies mit der Wägung gemein. Der Brechungskoeffizient ist eine physikalische Größe, die an sich keinen Fehler birgt. Die Exaktheit, mit der er jede Verunreinigung, jede Ungenauigkeit der Verdünnung angibt, war für uns häufig überraschend. Es bleibt noch übrig, die Methode für die Eiweißbestimmung im Harn auszuarbeiten. Wir glauben, daß diese nur geringe Abänderungen erfordern wird.

Literatur.

1. Strubell, Über eine neue Methode der Urin- und Blutuntersuchung. Deutsches Archiv f. klin. Med. Bd. LXIX.
2. Derselbe, Münchener med. Wochenschr. 1902. Nr. 15.
3. Grober, Quantitative Zuckerbestimmungen mit dem Eintauchrefraktometer. Zentralbl. f. inn. Med. 1900.
4. Pulfrich, Über das neue Eintauchrefraktometer der Firma C. Zeiß. Zeitschr. f. angew. Chemie. 1899. Heft 48.
5. Reiß, Der Brechungskoeffizient des Blutserums als Indikator für den Eiweißgehalt. Dissertation. Straßburg 1902.
6. Derselbe, Der Brechungskoeffizient der Eiweißkörper des Blutserums. Beiträge zur chem. Physiol. u. Pathol. Bd. IV.

IV.

Aus dem pharmakologischen Institut zu Heidelberg.

Digitalis und Herzarbeit.

Nach Versuchen am überlebenden Warmblüterherzen*).

Von

R. Gottlieb und R. Magnus.

(Mit 13 Abbildungen im Text.)

Als das wesentlichste Moment der Digitaliswirkung hat man seit ihrer genaueren experimentellen Erforschung die Steigerung der Herzarbeit erkannt. Durch die verstärkte Pumparbeit der beiden Ventrikel werden die arteriellen Gebiete des Kreislaufs besser gefüllt und die venösen Gebiete vollständiger ausgeschöpft. Im Verein mit der gleichzeitigen Verengerung bestimmter Gefäßgebiete schafft die Verbesserung der Herzarbeit günstigere Bedingungen für die Durchblutung aller Organe und führt die Kreislaufsverhältnisse dort wieder zur Norm zurück, wo in pathologischen Fällen die Füllung der Arterien eine unzureichende und das Blut in den Venen gestaut war.

Ehe man das vom übrigen Kreislauf unabhängig schlagende Warmblüterherz als Untersuchungsobjekt benützte, war man in der Erkenntnis dieser für die therapeutische Bedeutung der Digitalis wichtigsten Wirkung auf die Analogie mit den Erscheinungen am Froschherzen angewiesen. Denn am höheren Tier gelang es nicht, zwingende Beweise für eine direkte Herzwirkung zu erbringen, und insbesondere bei der Analyse des Hauptsymptoms der Digitalis, der Blutdrucksteigerung, war es nicht möglich, den Anteil der Herzwirkung von dem einer peripheren Gefäßverengerung auseinanderzuhalten, die von einzelnen Autoren stets angenommen und auch wahrscheinlich

*) Eine vorläufige Mitteilung über den Versuchsplan der vorliegenden Arbeit sowie über die Ergebnisse der ersten Versuchsreihen ist schon auf dem Kongreß für innere Medizin 1901 zu Berlin erfolgt (R. Gottlieb, Referat über Herzmittel und Vasomotorenmittel. Verhandlungen des 19. Kongresses f. inn. Medizin 1901.)

gemacht war. Nur die Unabhängigkeit der Blutdrucksteigerung am höheren Tier von zentralen vasomotorischen Einflüssen konnten Böhm und Görtz[1]) nachweisen und Williams[2]) zeigte, daß der Blutdruck auch nach vollständiger Lähmung der Vasomotorenzentren durch Chloralhydrat noch durch Digitalis in die Höhe getrieben wird. Williams selbst hebt hervor, daß damit eine periphere Gefäßverengerung als Ursache der Blutdrucksteigerung nicht ausgeschlossen sei und daß es der Untersuchung am ausgeschnittenen Herzen bedürfe, um zu entscheiden, ob das Herz an der Druckerhöhung überhaupt beteiligt ist. Zur Untersuchung dieser Frage am Warmblüterherzen fehlten damals noch die Methoden. Ausschlaggebend für die richtige Deutung der Digitaliswirkung war deshalb die Analogie mit dem Froschherzen, für das Böhm[3]) 1871 am Ludwig-Coatsschen Präparate den Nachweis erbrachte, daß Digitalin die Herzarbeit steigert. Mit verfeinerten Methoden hat dann Williams[4]) die Steigerung des arteriellen Drucks im künstlichen Kreislauf nach reinem Digitalin sowie Helleborein nachgewiesen und die Vergrößerung des Pulsvolums am modifizierten Kroneckerschen Froschherzmonometer gezeigt, Dreser[5]) unter den gleichen Bedingungen die Vermehrung der Herzarbeit durch Helleborein gemessen. Endlich haben Jacobj und Wybauw[6]) in neuester Zeit bei weiter vervollkommneter Anordnung Druck-, Volum- und Arbeitskurven des Froschherzens unter Helleboreinwirkung gewonnen, welche die früher genannten Ergebnisse bestätigen.

Eine ähnlich detaillierte Analyse der Herzwirkung steht bis jetzt für das Warmblüterherz noch aus. Und doch dürfte sich bei geeigneter Anwendung der neuerdings zur Isolierung des Warmblüterherzens gewonnenen Methoden das Herz der höheren Tiere fast als noch geeigneter zum Studium der Digitaliswirkung erweisen als das Froschherz. Die Veränderungen der Herztätigkeit im ersten, therapeutisch wichtigsten Stadium kommen hier noch mit größerer Sicherheit zur Beobachtung und sind am isolierten Warmblüterherzen nicht so störend durch indirekte Wirkungen der Pulsverlangsamung auf den Kontraktionsablauf kompliziert, da die Pulsverlangsamung am höheren Tier bekanntlich fast ganz von der Erregung des Vaguszentrums abhängt und daher nach Trennung vom Zentralnervensystem

1) Görtz, Inaug.-Diss. Dorpat 1873.
2) Williams, dieses Archiv. Bd. XIII. S. 1. 1880.
3) Böhm, Pflügers Archiv. Bd. V. 1872. 4) A. a. O.
5) Dreser, dieses Archiv. Bd. XXIV. S. 221. 1887.
6) Wybauw, dieses Archiv. Bd. XLIV. S. 434. 1900.

fast völlig wegfällt, während die Digitalissubstanzen am Froschherzen auch von einem peripheren Angriffspunkt aus stark pulsverlangsamend wirken. Durch diese komplizierten Verhältnisse und vielleicht auch durch ungeeignete Dosierung mag es sich erklären, daß einzelne Autoren, wie Klug[1]) und Donaldson und Stevens[2]) am Froschherzen im Gegensatz zu den erwähnten Befunden von Böhm, Williams, Dreser u. a. zu inkonstanten oder negativen Resultaten in Bezug auf die Steigerung der Herzarbeit gelangten. Insbesondere kam auch neuerdings Otto Frank[3]), der das Verhalten des Froschherzens bei der Helleboreinwirkung mit ungemein sinnreich ausgedachten Methoden nach allen Seiten hin untersuchte, zu dem Schluß, daß eine Erhöhung der von der einzelnen Zuckung geleisteten Arbeit nur bei niedrigen Anfangsdrucken nachweisbar sei und daher nur mit starken Einschränkungen zur Erklärung der Blutdrucksteigerung verwertet werden könne.

Die Resultate am Froschherzen sind also nicht völlig übereinstimmend, und so lange sie allein für die Entscheidung der Frage nach der Ursache der Blutdrucksteigerung maßgebend blieben, konnte die Herzwirkung am höheren Tier auch von einzelnen Autoren immer wieder in Zweifel gestellt und die Drucksteigerung ausschließlich auf die Gefäßwirkung bezogen werden. In diesem Sinne äußert sich auch O. Frank[4]), wenn auch in sehr vorsichtiger Weise.

Andererseits ist auch die Gefäßverengerung in Abrede gestellt worden. In den letzten Jahren haben jedoch Lauder-Brunton[5]) und Fr. Pick[6]) für dieselbe neue Beweise erbracht und wir[7]) selbst glauben in zwei vorangegangenen Mitteilungen die peripher-gefäßkontrahierende Wirkung der Digitalissubstanzen zweifellos sichergestellt und gezeigt zu haben, einen wie konstanten Anteil die Verengerung bestimmter Gefäßgebiete an der Drucksteigerung besitzt. Durch den Nachweis der peripheren Gefäßwirkung wird nun die Deutung aller Versuche erschwert, welche die direkte Steigerung der Herzleistung an dem im unversehrten Kreislauf schlagenden Herzen erweisen sollten. So spricht die Beobachtung von Williams[8]), daß die pulsatorischen Schwankungen auf der Kymographionkurve

1) Klug, Du Bois Archiv. 1880. S. 457.
2) Donaldson u. Stevens, Journal of Physiology. Bd. IV. S. 165. 1883.
3) O. Frank, Sitz.-Ber. d. Ges. f. Morphol. u. Physiol. i. München. 1897. H. 2.
4) A. a. O. S. 30.
5) Lauder-Brunton u. Tunnicliffe, Journ. of Phys. Bd. XX. S. 354. 1896.
6) Fr. Pick, dieses Archiv. Bd. XLII. S. 390. 1899.
7) Gottlieb u. Magnus, Dieses Archiv. Bd. XLVII. S. 135. 1901.
8) Williams, a. a. O.

auch bei tiefster Chloralisierung mit der Blutdrucksteigerung wachsen, gewiß im Sinne einer direkten Vergrößerung des Pulsvolums durch Digitalis; unbedingt zwingend ist der Beweis aber nicht, da wir aus den Versuchen von Johansson und Tigerstedt[1]) wissen, daß eine Gefäßverengerung z. B. durch Asphyxie bis zu einer gewissen Blutdruckhöhe den Zustrom zum Herzen und damit das Pulsvolum steigert. Auch bei völliger Lähmung des vasomotorischen Zentrums durch Chloralhydrat wäre aber in dem Versuche von Williams die Mitwirkung einer an peripherem Angriffspunkte ausgelösten Gefäßverengerung möglich.

Ebensowenig sind sekundäre Einflüsse bei den schönen Versuchen von Cushny[2]) ausgeschlossen, der mit dem Myokardiographen von Roy und Adami die systolischen und diastolischen Exkursionen des bloßgelegten Hundeherzens verzeichnete. Schon früher hat François-Franck[3]) die Druckschwankungen in den beiden Ventrikeln mittelst Herzsonden bestimmt und eine Erhöhung der systolischen Druckmaxima sowie ein tieferes Absinken des Drucks in der Diastole unter dem Einfluß des Digitalins gezeigt. François-Franck diskutiert ausführlich, daß dabei die indirekte Wirkung einer Gefäßverengerung durch den höheren arteriellen Widerstand eine Rolle spielen könnte, wenn er sich auch für eine direkte Herzwirkung der Digitalis aussprach. Er versuchte schon in den 80er Jahren eine sichere Entscheidung der Frage dadurch herbeizuführen, daß er das Warmblüterherz von den wechselnden Widerständen des großen Kreislaufs mit einer ähnlichen Methode unabhängig machte, wie dies später Bock in erfolgreicher Weise gelang.

Fast gleichzeitig haben dann H. E. Hering[4]) und J. Bock[5]) ihre bekannte Methode zur Isolierung des Herzlungenkreislaufs ausgearbeitet. Mit diesem Verfahren erbrachte Bock am höheren Tier den ersten völlig sicheren Beweis für die direkte Steigerung der Herzarbeit durch Helleborein. An Stelle des großen Kreislaufs tritt bei dieser Anordnung ein Röhrensystem von konstantem und regulierbarem Widerstande. Der kleine Kreislauf bleibt erhalten. Von den Lungengefäßen wissen wir aber durch Gerhardt[6]), daß sie durch Digitalissubstanzen nicht wesentlich beeinflußt werden. Da man

1) Johansson u. Tigerstedt, Skand. Arch. f. Physiol. Bd. II. S. 409. 1892.
2) A. Cushny, Journal of experiment. Medicine. 1897.
3) François-Franck in Potains Clinique médicale de la charité. 1893.
4) H. E. Hering, Pflügers Archiv. Bd. LXXII. 1898.
5) J. Bock, dieses Archiv. Bd. XLI. 1898.
6) D. Gerhardt, Verhandl. d. 20. Kongr. f. inn. Med. Wiesbad. 1902. S. 328.

eine Einwirkung der Koronargefäße auf den Widerstand in diesem System wohl vernachlässigen darf, so kann eine Drucksteigerung nur von einer Veränderung der Herztätigkeit herrühren. Tritt eine solche Blutdrucksteigerung nach Injektion von Digitalissubstanzen bei gleichbleibender Pulsfrequenz ein, so kann sie nur durch Vergrößerung des Pulsvolums jedes einzelnen Herzschlages bedingt sein.

Aus ähnlichen Versuchen, welche Heinz[1]) angestellt hat, kann man dagegen nicht ohne weiteres auf eine Steigerung der Herztätigkeit schließen. Bei seiner Versuchsanordnung blieben beide Vertebrales und sämtliche Interkostalarterien offen, so daß er mit einem großen Kreislauf zu rechnen hatte, welcher einen großen Teil des Zentralnervensystems, die halbe Wirbelsäule und fast die ganze Brustwand umfaßte. Er bestimmte die in der Zeiteinheit aus einem Glasrohr in der Karotis ausströmende Blutmenge und berechnete daraus und aus dem mittleren Blutdruck die Herzarbeit. Da nun der Ausfluß von Flüssigkeiten aus einer Röhre im wesentlichen vom Druck abhängt, so müssen wir in der Zunahme der Ausflußmenge nach Digitalis den Ausdruck der jedenfalls eingetretenen Blutdrucksteigerung sehen. Ob aber diese Blutdrucksteigerung durch Kontraktion der peripheren Gefäße oder durch Steigerung der Herztätigkeit bedingt ist, läßt sich bei der angewandten Versuchsmethode nicht entscheiden, da es durchaus nicht statthaft ist, den Einfluß einer Gefäßverengerung in den noch unversehrten Teile des großen Kreislaufes auf den Widerstand im ganzen System so gering anzuschlagen.

Durch den Versuch von Bock ist die Steigerung der Herzarbeit durch Helleborein erwiesen. Nicht zu übersehen ist aber bei diesem Verfahren, wie dieselbe zustande kommt. Eine weitergehende Analyse der Herztätigkeit gestattet die Methode nicht, sie gewährt uns keinen Einblick in den Anteil, den die Veränderungen der Systole und jene der Diastole an der Vergrößerung des Pulsvolums nehmen, und ebensowenig ist es möglich einen zahlenmäßigen Ausdruck für die Mehrarbeit des Herzens zu gewinnen. Auch schließt die Methode sekundäre Einflüsse nicht aus, die von einer Wirkung des Gifts auf die Gefäßweite der Koronargefäße ausgehen könnten. Wir müssen an dieses Moment denken, seit wir durch die Untersuchungen von Langendorff[2]) den enormen Einfluß kennen, den jede Steigerung der Durchblutung auf die Energie des Herzmuskels ausübt. Derartige Fragen, welche erledigt sein müssen, ehe man die Wirkung des Giftes auf die motorischen Apparate des Herzens selbst analysieren will, lassen sich bei der Bock-Heringschen Anordnung nicht entscheiden.

In dieser Beziehung erscheint das nach Langendorff isolierte und künstlich gespeiste Herz als das günstigere Versuchsobjekt. Wir

1) R. Heinz, Verhandlungen des 18. Kongresses für innere Medizin. 1890.

2) Langendorff, Pflügers Archiv. Bd. LXI. S. 303. 1895 und Schirrmacher, Inaug.-Dissertation. Rostock 1901.

dürfen die Methode Langendorffs hier wohl als bekannt voraussetzen. Unter Druck wird körperwarmes Blut in die Aorta des ausgeschnittenen Warmblüterherzens eingeleitet und durchfließt die Koronargefäße des überlebenden Organs. Die Herzhöhlen sind bei der Langendorffschen Anordnung leer. Das Herz verzeichnet seine Kontraktionen graphisch. Wie schon der Autor selbst bei der Beschreibung seiner sehr bequemen Methode hervorgehoben hat, ist das Präparat zur Untersuchung von Giftwirkungen sehr geeignet. Das Herz ist, wie das isolierte Froschherz der direkten Beobachtung von allen Seiten zugänglich und schlägt völlig unabhängig von sekundären Einflüssen, wenn nur der Durchblutungsdruck und die Temperatur konstant gehalten werden. Jede Veränderung der Koronarzirkulation durch das Gift macht sich leicht kenntlich.

Es ist das Ziel der vorliegenden Untersuchung, am nach Langendorff durchblutenden Warmblüterherzen die Veränderungen der einzelnen Faktoren der Herztätigkeit und der vom Herzen geleisteten Arbeit während der Digitaliswirkung mit messenden Methoden festzustellen und die Analyse der Herzwirkung an diesem Objekt mit einer ähnlichen Vollständigkeit durchzuführen, wie dies beim Froschherzen bisher schon geschehen ist.

Eine zutreffende Beschreibung der Digitaliswirkung am Langendorffschen Präparate ist im wesentlichen bereits durch zwei frühere Arbeiten geliefert worden. Hedbom[1]) hat unter anderen Substanzen auch das Digitalin am überlebenden Warmblüterherzen geprüft und Braun & Mager[2]) haben dem gleichen Gegenstand eine Untersuchung gewidmet. Die von diesen Autoren angewandte Methodik war aber in mehreren Punkten einer weiteren Vervollkommnung zugänglich. Beide Untersuchungen hatten noch die ältere Langendorffsche Anordnung angewandt, bei der das Herz bei der geringsten Änderung der Durchflußgeschwindigkeit des ernährenden Blutes auch eine Veränderung seiner Temperatur erfährt. Durchblutung und Temperatur wirken aber in entscheidender Weise auf die Größe und Frequenz der Herzschläge zurück. Aus diesem Grunde konnten die Untersucher nicht auf eine längere Konstanz der Herztätigkeit rechnen und mußten den Ablauf der Giftwirkungen auf einen relativ kurzen Zeitraum zusammendrängen, um vor Täuschungen bewahrt zu sein. Das Studium der vermehrten Herzleistung

1) Hedbom, Skand. Archiv f. Physiologie. Bd. VIII. 1898.

2) Braun u. Mager, Sitz.-Ber. d. kaiserl. Akad. d. Wissensch. zu Wien Bd. 108. 1899.

geht deshalb in den Versuchen unserer Vorgänger sehr rasch in toxische Irregularität und in die Endstadien der Wirkung über.

Uns kam es dagegen darauf an, durch absolute Konstanz des Durchblutungsdruckes und der Temperatur langdauernde Perioden gleichbleibender Herztätigkeit zu erhalten, um die Digitaliswirkung allmählich eintreten zu lassen und ihr Anfangsstadium messenden Untersuchungen zu unterwerfen. Zu diesem Zwecke haben wir uns nicht, wie unsere Vorgänger, damit begnügt, die Bewegungen der Herzspitze durch einen Hebel aufzuzeichnen, sondern eine Methode angewandt, die einen genaueren Einblick in die Leistungen des Herzens gestattet. Wir gaben dem nach Langendorffs Methode leer schlagenden Ventrikel einen künstlichen Inhalt, indem wir einen passend gewählten Ballon in den linken Ventrikel einführten, der diesen gerade ausfüllt. Die Druck- und Volumschwankungen in dem Luftraum dieses Herzkatheters wurden graphisch registriert.

Wir haben es als unsere Hauptaufgabe angesehen, auf diese Weise eine nähere Analyse der Digitaliswirkung am Warmblüterherzen anzustreben und vor allem zu einer einwandsfreien Bestimmung der Herzarbeit vor und während der Einwirkung des Mittels zu gelangen. Es ist verständlich, daß wir auf dem Wege zu diesem Ziele mit einer vervollkommneten Methode auch zahlreiche Erfahrungen über den Verlauf der Digitaliswirkung gesammelt haben, die geeignet sind, die Beschreibung zu vervollständigen, die unsere Vorgänger geliefert haben.

Die vorliegende Arbeit gliedert sich daher naturgemäß in drei Abschnitte. In dem ersteren schildern wir kurz die angewandte Versuchsanordnung. Bevor wir dann auf unser eigentliches Thema, die Analyse des Anfangsstadiums herantreten, wird es zweckmäßig sein, in einem zweiten Abschnitt den ganzen Ablauf der Digitaliswirkung am überlebenden Warmblüterherzen zu schildern und dabei einzelne Punkte näher zu beleuchten, über die wir spezielle Untersuchungen angestellt haben. In dem dritten Teile werden wir sodann die in der Normalperiode und im Anfangsstadium der Digitaliswirkung vom Herzen erzeugten Druckwerte sowie die Schlagvolumina vergleichen und endlich die Veränderungen der Herzarbeit durch Digitalis an dem Objekte bestimmen.

I. Versuchsanordnung.

Um das Langendorffsche Herzpräparat zu toxikologischen Versuchen geeignet zu machen, d. h. um durch längere Zeit eine gleichmäßige Herztätigkeit zu erhalten, ist völlige Konstanz des

Durchflußdrucks und der Temperatur des durchfließenden Blutes notwendig. Deshalb muß auch jedes Umfüllen und Auswechseln des Blutes vermieden werden, indem eine für die ganze Dauer des Versuchs genügende Blutkochsalzmischung zur Anwendung kommt.

Zu den Versuchen wurden ausschließlich Katzenherzen verwendet. Die Tiere wurden nach den Angaben Langendorffs[1]) bis zum Auftreten von Krämpfen, eventuell auch bis zum Aufhören der Atmung verblutet, darauf eine Infusion von so viel körperwarmer 0,9 proz. Kochsalzlösung in die Vena jugularis vorgenommen, als der berechneten Blutmenge des Tieres entsprach, und dann nochmals verblutet. Die gewonnenen defibrinierten Blutmengen, die zwischen 150 und 250 ccm schwankten, wurden mit Kochsalzlösung auf 500 ccm aufgefüllt und in zwei Teile geteilt. Zur einen Hälfte wurde das Gift zugesetzt, sodann die beiden Blutreservoirs des Durchblutungsapparates beschickt. Das Blut wurde nur einmal zur Durchströmung des Herzens benutzt; dadurch wurden Temperatursprünge vermieden, die mit dem Wiedereinfüllen des abgekühlten Blutes immer verbunden sein müssen.

Unbedingtes Erfordernis für die Exaktheit der Versuche ist die absolute Konstanz des Durchflußdrucks und der Temperatur. Diese beiden Momente beeinflussen die Herztätigkeit in so hohem Grade, daß auch scheinbar geringfügige Schwankungen die Pulshöhe und die Frequenz der Herzschläge in unkontrollierbarer Weise verändern. Schirrmacher[2]) hat unter Leitung Langendorffs die Abhängigkeit der Pulshöhe von der Blutgeschwindigkeit unter peinlicher Vermeidung jeder gleichzeitigen Temperaturveränderung untersucht. Mit dem Ansteigen des Blutstromes in den Coronargefäßen nimmt auch die Kontraktionsgröße sogleich zu; bei Verlangsamung des Blutstroms nehmen die Kontraktionen allmählich ab. Die Frequenz der Herzschläge wird weit weniger von der Durchblutung beeinflußt. Dagegen wirkt die Temperatur in erster Linie auf die Pulszahl[3]). Steigt die Temperatur des durchfließenden Blutes, so schlägt das Herz alsbald schneller; Sinken der Blutwärme bewirkt Verlangsamung des Herzschlags. Die Frequenzveränderungen führen ihrerseits auch wieder zu Veränderungen der Pulshöhe, da das langsamer schlagende Herz bekanntlich vollständiger erschlafft

1) Langendorff, Pflügers Archiv. 66. 364. 1897.

2) Schirrmacher, Über den Einfluß der Strömungsgeschwindigkeit in den Kranzarterien des isolierten Säugetierherzens auf Stärke und Frequenz des Herzschlages. Inaug.-Dissert. Rostock 1901.

3) Vgl. Langendorff, Pflügers Archiv. Bd. LXVI. 355. 1897.

und die nachfolgende Kontraktion infolgedessen ausgiebiger ausfällt[1]).

Bei der enormen Empfindlichkeit des Herzens gegen Änderung der Durchblutung und der Temperatur entspricht das Verfahren, das Hedbom sowie Braun und Mager benützten, nicht allen Anforderungen, die an Versuche von längerer Dauer gestellt werden müssen. Denn sprunghafte Änderungen der Temperatur und Wechsel im Durchblutungsdruck traten in diesen Versuchen häufig ein. Damit hängt wohl die von Hedbom beklagte Unsicherheit zusammen, die „der Deutung der Versuchsresultate nicht selten Schwierigkeiten bereiten mußte". So lange wir unter den gleichen Bedingungen arbeiteten, stimmten auch unsere Erfahrungen mit dem Urteil Winterbergs[2]) überein, der auch neuerdings von der großen Labilität der Langendorffschen Präparate spricht. „Anscheinend gleichgültige Eingriffe, wie die Umschaltung von einem Blutreservoir auf das andere, noch mehr aber geringfügige Schwankungen im Drucke der Durchblutungsflüssigkeit, hatten nicht nur vorübergehende, sondern bisweilen lange anhaltende Änderungen der Herztätigkeit zur Folge" [3]).

Alle diese Unsicherheiten fallen aber weg, wenn man 1. sowohl die Temperatur des Luftraumes, in welchem das Herz schlägt, als auch die des durchströmenden Blutes bis auf Zehntelgrade konstant erhält, und wenn man 2. durch besondere Vorrichtungen jede Änderung des Durchleitungsdruckes ausschließt.

Durchblutungsvorrichtung.

Die Konstanz der Temperatur erreichten wir durch Einrichtungen die sich im wesentlichen an eine neuere Anordnung Langendorffs anschließen, wie sie von Schirrmacher[4]) beschrieben worden ist.

Der schmale Luftraum unseres Durchblutungsapparats, in welchem das Herz schlägt, ist derart in ein Wasserbad eingebaut, daß er von drei Seiten von auf Körpertemperatur erwärmtem Wasser umgeben ist. Nach vorne zu ist der Luftraum durch eine entfernbare Glasplatte abgeschlossen, hinter der man das Herz schlagen sieht. Der Boden des Luftraumes besitzt eine Öffnung für den Abfluß des aus

---

1) Vgl. O. Frank, Einfluß der Häufigkeit des Herzschlages auf den Blutdruck. Zeitschr. f. Biol. 41. 1. 1901, sowie F. B. Hofmann, Pflügers Archiv. Bd. 84. 130. 1901.

2) Winterberg, Wirkung des Kampfers auf das Herz usw. Pflügers Archiv. Bd. 94. S. 455.

3) Derselbe, a. a. O. 4) Schirrmacher. a. a. O.

dem rechten Vorhof ausfließenden Blutes. Das Wasserbad enthält die zwei Glasgefäße für das normale und das gifthaltige Blut und wird durch eine Gasflamme erwärmt, die Temperatur mit Hilfe eines Thermoregulators konstant gehalten. Der Luftraum, welcher auch oben abgeschlossen ist, wird durch das Wasserbad erwärmt, überdies befindet sich aber auch in ihm ein Thermoregulator, der mit einer kleinen Flamme unterhalb des Luftraums in Verbindung steht. Auf diese Weise wird erreicht, daß das Herz während des ganzen Versuches sich in vollständig konstanter Außen-Temperatur befindet, und daß das Blut, wenn es in das Herz einströmt, wirklich immer genau dieselbe Temperatur hat. Die größten beobachteten Schwankungen der Bluttemperatur während eines einstündigen Versuches betrugen dann auch höchstens einige Zehntelgrade. —

Die Konstanz des Durchblutungsdrucks erreichten wir, indem wir uns zur Druckerzeugung nicht der üblichen an der Decke aufgehängten Druckflasche, sondern einer Sauerstoffbombe bedienten, welche mit einem Reduktionsventil versehen war. Auf diese Weise befindet sich das Durchströmungsblut immer unter einer Sauerstoffatmosphäre, und man ist daher sicher, während des ganzen Versuches mit gut arterialisiertem Blut zu arbeiten. In unseren ersten Versuchen begnügten wir uns damit, den Druck durch das Reduktionsventil konstant zu halten. Hierbei ergab sich jedoch eine Komplikation. Wenn nämlich im Verlauf eines Experiments eine allmähliche Kontraktion der Koronargefäße eintritt, so nimmt der Durchfluß ab, gleichzeitig steigt aber der Druck in der Herzkanüle (d. h. in der Aorta vor dem Einströmen in die Koronargefäße). Auf diese Weise treten also während eines Versuches doch noch geringe Druckschwankungen auf, deren Effekt sich nicht immer leicht übersehen läßt, die aber die Versuchsergebnisse trüben können. Es wurde deshalb zwischen dem Reduktionsventil der Sauerstoffbombe und dem Blutreservoir noch ein Quecksilberventil eingeschaltet, welches so eingestellt war, daß es sich etwas unterhalb des jeweiligen Standes des Reduktionsventils befand. Es perlte also während des ganzen Versuchs langsam Sauerstoff durch das Quecksilberventil nach außen; die Durchblutung fand somit unter dem Druck des Quecksilberventils statt, und der Durchblutungsdruck blieb während des ganzen Versuchs wirklich konstant. Verengerungen oder Erweiterungen der Koronargefäße waren nunmehr ohne Einfluß auf den Druck. Dieser konnte an einem Quecksilbermanometer, das kurz vor dem Einströmen des Blutes in die Aortenkanüle eingeschaltet war, abgelesen werden. Der Durchblutungsdruck war

meist so gewählt, daß das Blut gerade nicht mehr in zusammenhängendem Strahl, sondern in schneller Tropfenfolge abfloß.

Durch diese Einrichtungen wurde auch während der lang dauernden Versuche Konstanz des Durchströmungsdruckes und der Temperatur mit Sicherheit gewährleistet, und es ergab sich in der Tat, daß unter diesen Bedingungen die Herzen mit außerordentlicher Regelmäßigkeit schlagen. Entweder blieb die Kontraktionsgröße und die Frequenz der Herzschläge völlig unverändert, oder die Pulshöhe nahm im Verlauf des Versuches ganz allmählich ab. Diese langsame Abnahme beruht auf einer allmählichen Verringerung der Durchblutung, die ganz unabhängig von dem Durchblutungsdruck infolge einer langsamen Gefäßkontraktion im durchströmten Organe eintritt. Bei künstlicher Durchströmung mit defibriniertem Blut pflegen solche Gefäßkontraktionen sich auch in anderen Organen einzustellen, wie erst kürzlich wieder von Brodie[1]) betont wurde. Trat die Abnahme der Pulshöhe in geringerem Grade und allmählich auf, so störte es die Versuchsergebnisse nicht. Bei stärkerer Abnahme des Durchflusses mußte dagegen der Versuch verworfen werden. Jedenfalls ist es nötig, jedes Experiment mit einer längeren Normalperiode einzuleiten, um sich von der Regelmäßigkeit der Herztätigkeit zu überzeugen. Es wurden hauptsächlich aus diesem Grunde so große Blutmengen zur Füllung des Apparates benutzt.

Wir haben somit an Herzen mit völlig konstanter oder ganz langsamer abnehmender Tätigkeit gearbeitet. Tritt an einem solchen Objekt dann Steigerung der Herztätigkeit ein, so konnte sie mit Sicherheit auf die Wirkung des angewendeten Giftes bezogen werden, denn spontanes Zunehmen der Herzkontraktion trat bei unserer Versuchsanordnung außer in den ersten Minuten des Durchflusses, in welchem sich das Herz an die wiederbeginnende Durchblutung adaptiert, niemals ein.

Wir haben nun die Dosierung des Giftes so gewählt, daß die Wirkung schnell genug eintrat, um sich deutlich auszuprägen, daß sie sich aber doch über einen genügend großen Zeitraum erstreckte, um messende Versuche zu ermöglichen. Am zweckmäßigsten erwies es sich, die Dosierung so zu wählen, daß die ganze Vergiftung bis zum Herzstillstand sich im Verlauf von etwa $^1/_2$ Stunde abspielte. Auf diese Weise entwickelte sich das Anfangsstadium der Digitaliswirkung in übersichtlicher Weise, und dauerte genügend lange Zeit

---

1) T. G. Brodie, The perfusion of surviving organs. Journ. of physiol. 29. 266. 1903.

(bis zu 1/4 Stunde). Um dies zu erzielen, durften wir nicht, wie dies Braun und Mager getan haben, das Gift direkt in die zum Herzen führende Kanüle injizieren, sondern wir mußten die wirksame Substanz in sehr großer Verdünnung der einen Hälfte des Durchströmungsblutes zusetzen.

Graphische Methoden.

In einer Reihe anfänglicher Versuche haben wir einfach nach Langendorff die Bewegungen des Herzens registriert, indem wir in die Herzspitze ein Häkchen einstachen und dieses mit Hilfe von Faden und Rolle mit einem leichten Schreibhebel in Verbindung setzten (im folgenden als „Häkchenschreibung“ bezeichnet.) In den meisten Fällen bedienten wir uns aber, wie schon erwähnt, der Herzsonden, indem wir in den linken Ventrikel einen Katheter mit einem Ballon einführten. Es geschah dies stets durch eine Öffnung, welche durch einen schnellen Scherenschnitt im linken Herzohr, bezw. im linken Vorhof, angelegt wurde. Ein solcher Schnitt stört weder Koordination noch Rhythmus der Herztätigkeit. Die Ballons haben wir uns jeweils selbst verfertigt, indem wir an einer Glaskanüle von mittlerer Weite eine Art Schlinge aus umsponnenem Kupferdraht anbrachten und nun darüber Gummi (Fingerling aus Kondomgummi oder sogenanntem Patentgummi je nach der Höhe des angewandten Innendrucks) spannten, welches mit Hilfe von Seidenumwicklung luftdicht festgebunden wurde. Die Drahtschlinge verhindert dann, daß beim Zusammendrücken des Ballons Teile der Gummiwand sich vor die Öffnung der Glaskanüle legen, und so ventilartig den Ballon abschließen. Die Ballons müssen von Zeit zu Zeit auf ihre Dichtigkeit geprüft werden.

Bei Einführen des Ballons in die Kammerhöhle kann es vorkommen, daß das bisher regelmäßig schlagende Herz in Flimmern verfällt; meist sind solche Herzen dann für den Versuch verloren, wenn es auch manchmal gelingt, sie nach Langendorff durch zeitweises Abstellen des Blutdurchflusses wieder zum rhythmischen Schlagen zu bringen. In den allermeisten Fällen wird aber die Einführung der Herzsonde gut vertragen.

Die Verbindung der Herzkanülen mit den registrierenden Apparaten geschah anfangs durch sehr dick- und starkwandigen Gummischlauch, später durch Bleirohr. Bei beiden wurde auf genügend weites Lumen gesehen. Das ganze Schlauchsystem einschließlich der Herzkanüle und des Registrierapparates mußte nun in den verschiedenen Versuchen mit wechselndem Innendruck versehen werden. Da wir stets mit Luftübertragung arbeiteten, so konnten wir diesen

Innendruck sehr leicht mit Hilfe einer gut schließenden Spritze, in späteren Versuchen einer kleinen nach Art der Radfahrerpumpe gebauten Metallpumpe erzeugen, die in neuester Zeit auch von Schenck[1]) beschrieben wurde. Die Höhe des Innendrucks lasen wir an einem kleinen Quecksilbermanometer ab, das dann vor dem Beginn des eigentlichen Versuches durch eine Schraubklemme von der Schlauchleitung abgesperrt wurde, um nicht mit dem Registrierapparat zu interferieren.

Durch die Herzkanüle kann man nun den Luftraum des Ballons, der die Höhe des linken Ventrikels ausfüllt, mit mannigfachen Registrierapparaten in Verbindung setzen. Wir benützten bald Mareysche Tambours, bald wandten wir, um Druckveränderungen zu registrieren, den Hürthleschen Tonographen oder als Volumschreiber den Bellows-Recorder von Brodie[2]) an. Die Aufgabe, die wir in erster Linie verfolgten, die Zustandsänderungen des Herzens möglichst nach allen Seiten zu untersuchen, machte die Anwendung verschiedener Schreibapparate notwendig, worüber wir des Nähere in dem betreffenden Abschnitt mitteilen.

II. Beschreibung der Digitaliswirkung am überlebenden Warmblüterherzen.

Als Vertreter der pharmakologischen Gruppe der Digitalis benutzten wir in unseren Versuchen vor allem Strophanthin und Digitoxin. Es kam Strophanthin Merck und Strophanthin Böhringer zur Anwendung, von Digitoxin das Mercksche Präparat. In einzelnen Fällen benutzten wir auch andere Körper der Gruppe.

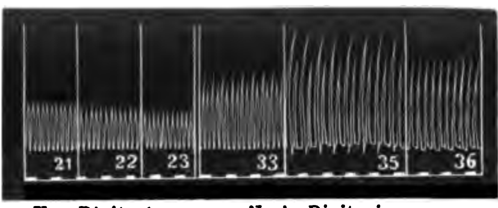
Als die zweckmäßigste Dosierung erwies sich auf 250 Durchleitungsblut, 0,1 bis 0,4, am besten 0,2 mg Strophanthin und 1,25 mg Digitoxin. Bei diesen Giftkonzentrationen treten die gewünschten Erscheinungen allmählich ein, und das Anfangsstadium dauert bis zu einer Viertelstunde. Prinzipielle Verschiedenheiten zeigte die Wirkung der einzelnen Körper nicht. Das Digitoxin ist aber zu den Versuchen deshalb weniger geeignet, weil es, wie in der gleichzeitig erscheinenden Arbeit von Loeb gezeigt wird, die Koronargefäße meistens stark verengert. Wenn man den Durchblutungsdruck während des ganzen Versuches konstant hält, — und eine nachträgliche Steigerung desselben würde ja die Beweiskraft des Versuches völlig in Frage stellen —, so muß durch die eintretende

1) Schenck, Pflügers Archiv. 97. 421. 1903.

2) Brodié, On recording variations in volume by air transmission, a new forme of volume-recorder. Journ. of physiol. 27. 473. 1902.

Verengerung der Koronargefäße die Durchblutung des Herzens stark abnehmen. Damit macht sich aber ein Moment geltend, das auf die Herztätigkeit in entgegengesetztem Sinne wirkt wie das Digitoxin und in Fällen besonders starker Gefäßverengerung die Steigerung der Herztätigkeit durch das Gift sogar zu maskieren vermag. Strophanthin hat diese störende Nebenwirkung auf die Gefäßweite der Kranzgefäße nicht oder nur in geringem Grade, so daß eine Abnahme des Durchflusses den Verlauf der Strophanthinversuche viel weniger trübt. In einer Reihe von Versuchen haben wir uns von diesen Veränderungen der Durchblutung durch Messung des abfließenden Blutes überzeugt, worüber in der Arbeit von Herrn cand. med. Loeb berichtet wird.

In gut gelungenen Versuchen sind die Herzkontraktionen in der Normalperiode regelmäßig und von konstanter Höhe. Nur bei Präparaten, bei denen die Durchblutungsgröße infolge allmählicher Gefäßkontraktion langsam abnimmt, sinkt auch die Höhe der Herzkontraktionen in der Normalperiode ganz allmählich ab. Wird nun das Digitalisblut eingeleitet und durchströmt das Herz, so sieht man in der weitaus größten Anzahl der Fälle die Herzkontraktionen beträchtlich zunehmen, wie dies auch Hedbom und Braun und Mager konstatiert haben. Beide Ventrikel sind an der Wirkung beteiligt (Braun und Mager). Die Zunahme der Pulshöhen dauert verschieden lange Zeit, bis zu einer Viertelstunde an, die Pulsfrequenz ist in diesem Stadium meist unverändert oder vermehrt. Eine Verminderung der Pulszahl gehört im Anfang der Vergiftung zu den Ausnahmen. Die starke Pulsverlangsamung, welche am intakten Warmblüter regelmäßig auftritt und besonders von Cushny studiert worden ist, wird also im Anfangstadium am isolierten Warmblüterherzen vermißt. Wir geben im nachfolgenden (Fig. 1 s. f. S.) ein Beispiel für die Vergrößerung der Herzkontraktionen, die zunächst bei gleichbleibender, dann bei sinkender Pulsfrequenz eintritt. Für die Zunahme bei steigender Pulsfrequenz werden sich im folgenden noch zahlreiche Kurvenbeispiele ergeben. Die Zunahme der Kontraktion beruht im wesentlichen auf einer Zunahme der systolischen Verkürzung, doch läßt sich in einer Reihe von Fällen eine Vergrößerung der Diastolen, worauf schon Braun und Mager hingewiesen haben, mit Deutlichkeit nachweisen. Ein Blick auf Figur 9, welche die Druckveränderungen in der Herzkammer mittelst des Hürthle schen Tonographen widergibt, zeigt, daß vor der Digitaliswirkung die Kurven sämtlich über der eingezeichneten Abszisse liegen. Nach Strophanthin nimmt die diastolische Erschlaffung derart zu, daß die



Vor Digitoxin. Nach Digitoxin.
Fig. 1. Überlebendes Herz. Verzeichnung der Kontraktionen. Häkchenschreibung.

a b c

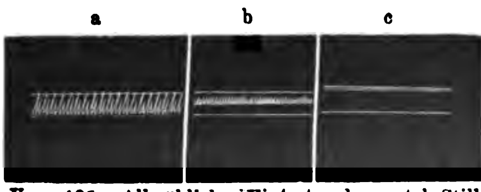


Fig. 3. Vers. 125. Allmähliches Eintreten des systol. Stillstandes. Brodies Bellow's. 2 Abszissen gezogen. Systol. Stillstand in der Höhe des systol. Maximums.



Fig. 2. Versuch 50a. Allmählicher Eintritt des systolischen Stillstandes nach Strophanthin-Thoms (1 : 1000 000). (Auf ½ **verkleinert**).

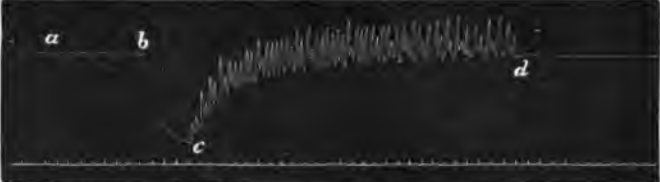


Fig. 4. Versuch 35. Häkchenschreibung. Das systolisch stillstehende Herz (a) beginnt auf Erhöhung des Durchblutungsdruckes (bei b) wieder zu schlagen (c—d). **Darauf wieder** Stillstand (d). **(Auf ½ verkleinert).**

a b

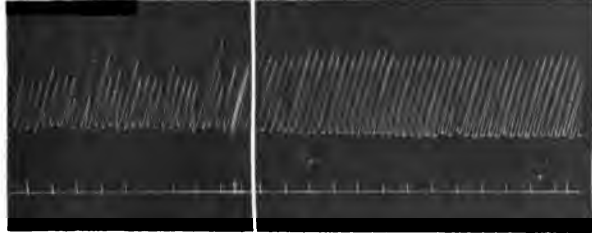


Fig. 5. Versuch 45. Herzkatheter. Mareys Tambour. Regularisierender Einfluß von Digitoxin (1 : 200 000). a unmittelbar **vor, b 3 Min. nach Einschaltung** des Digitoxinblutes.

Kurven mit ihren Fußpunkten beträchtlich unter die Abszisse heruntergehen. Figur 11 gibt ein weiteres typisches Beispiel für dieses Verhalten. Doch beobachteten wir auch Fälle, in denen die Zunahme der Diastolen sich nicht nachweisen ließ.

Dieses reguläre Stadium dauert bei unserer Versuchsanordnung relativ lang und kann fast direkt in den systolischen Stillstand übergehen, wobei dann die Kontraktionsgröße wieder allmählich abnimmt (siehe Figur 2). In einer Reihe von Fällen kommt es dagegen zu einem ausgesprochenen irregulären Stadium, auf dessen Schilderung wir aber hier verzichten können, da es bereits von Cushny am bloßgelegten und von Braun und Mager am überlebenden Herzen eingehend beschrieben worden ist. In der Mehrzahl der Fälle kommt es zum Schluß des Versuchs zum systolischen Stillstand (Braun und Mager). In einzelnen Fällen wird derselbe jedoch aus unbekannten Gründen vermißt. Eine schöne Kurve, die beim Eintritt des systolischen Stillstands gewonnen wurde, zeigt Figur 2. Man sieht, wie sich das Herz zunächst bei noch fortdauernden Pulsen immer unvollkommner in der Diastole verkürzt, bis schließlich der Stillstand eintritt. Aber auch nach dem Aufhören der Pulse schreitet die Verkürzung des Herzens im Sinne einer maximalen Systole noch weiter fort. Zum Schluß fühlt sich das Herz bretthart an. Die Höhe des systolischen Stillstandes liegt in diesem Versuch ungefähr in der Höhe des systolischen Maximums der normalen Kontraktionen. Das ist die Regel; manchmal liegt er etwas höher, manchmal etwas tiefer als das Maximum der Verkürzung bei normalem Herzschlag. Die Volumveränderungen der Herzhöhle beim systolischen Stillstand sind in Figur 3 mit dem Bellowsrecorder von Brodie aufgezeichnet. Auch hier liegt der systolische Stillstand in der Höhe der vorherigen systolischen Maximalwerte, d. h. das Volumen der noch erhaltenen Herzhöhle verhält sich wie auf der Höhe der Systole. Die Druckveränderungen sind in Figur 9 zu sehen: auch hier ergibt sich ungefähr das gleiche Bild: Die Volum- und Druckveränderungen beim systolischen Stillstand entsprechen also auch quantitativ den während der normalen Pulse in der Systole erreichten Werten. Auf die dabei eintretende Formveränderung des Herzens brauchen wir hier nicht näher einzugehen, da diese kürzlich eingehend geschildert und mit Abbildungen veranschaulicht worden ist[1]. Alles zeigt, daß es sich beim systolischen Stillstand zunächst um eine Maximalkontraktion des Herzens handelt.

1) Loeb und Magnus, Die Form der Kammerhöhlen des systolischen und diastolischen Herzens. Dieses Archiv. Bd. L. 11. 1903.

Vom Froschherzen ist es durch Schmiedeberg[1]) bekannt, daß man den systolischen Stillstand aufheben und das Herz wieder zu kräftigen Schlägen bringen kann, wenn man den Innendruck in der Herzkammer erhöht. Einen hierher gehörigen Versuch am Warmblüter stellte Bock an. Er sah am Herzlungenkreislauf, daß man noch im letzten Stadium der Helleboreinvergiftung die Tätigkeit des hochgradig vergifteten, aber noch schlagenden Herzens dadurch wieder verbessern kann, daß man es gegen einen erhöhten Widerstand arbeiten läßt.

Am Langendorffschen Herzpräparat läßt sich der systolische Stillstand auch noch einige Zeit nach seinem völligen Eintritt aufheben. Wenn man nämlich den Durchblutungsdruck steigert, mit dem das Blut in die Koronargefäße einströmt, so beginnt das Herz wieder regelmäßige und sehr kräftige Pulse auszuführen und kehrt erst allmählich wieder in die systolische Stellung zurück. Der Druck in den Herzkammern bleibt dabei völlig unverändert. Fig. 4 (S. 44) gibt ein typisches Kurvenbeispiel. Von a—b besteht systolischer Stillstand, von b—c wird der Druck des Durchströmungsblutes erhöht und das Herzpräparat dadurch gedehnt. Bei c beginnen die Herzkontraktionen wieder, durch die sich das Herz allmählich auf seine frühere Länge zusammenzieht, bei d folgt wieder Stillstand. Erneuerte Druckerhöhung hatte in diesem Versuch einen zweiten Beginn der Herztätigkeit zur Folge.

Es handelt sich offenbar bei der Aufhebung des systolischen Stillstands durch Steigerung des intrakardialen Druckes am Froschherzen und in unserem Versuch um den gleichen Mechanismus. In beiden Fällen werden die kontrahierten Muskelfasern durch eine äußere Ursache wieder gedehnt, nur in dem einen Falle von der Innenfläche des Herzens her, bei der Erhöhung des Durchflußdruckes am Warmblüterherzen aber durch den Druckzuwachs des in die Kranzarterien einströmenden Blutes.

Die Deutung des Bockschen Versuches ist dagegen schwierig, weil hier nur der Widerstand in der Aorta direkt gesteigert wurde, der Aortenklappen wegen aber nicht auch der intrakardiale Druck. Inwiefern eine Verbesserung der Koronarzirkulation durch Steigerung des Aortendrucks an der Erholung der Herztätigkeit mitwirkte, läßt sich nicht überblicken.

Eine sehr wichtige, bereits von Hedbom, sowie von Braun und Mager am überlebenden Herzen beobachtete Wirkung der Digitaliskörper ist die, eine vorher unregelmäßige Herztätigkeit prompt zu regularisieren. Wir geben auch hierfür ein

1) O. Schmiedeberg, Festschrift für Ludwig. Leipzig 1874.

Beispiel aus unseren Kurven. In Figur 5 (S. 44) sieht man, wie bei a die ausgesprochenste Irregularität herrscht, welche unter der Einwirkung von Digitoxin (b) prompt beseitigt wird und vergrößerten regelmäßigen Pulsen Platz macht. Es ist dies Verhalten keineswegs eine Ausnahme, sondern wird in sehr vielen Fällen unregelmäßigen Herzschlages beobachtet. Ihre Bedeutung für die therapeutische Bewertung der Digitalispräparate liegt ohne weiteres auf der Hand. Der Versuch am überlebenden Herzen zeigt, daß die regularisierende Wirkung der Digitalis mit der Pulsverlangsamung nichts zu tun hat, sondern auch unabhängig von jeder Vaguswirkung eintritt.

Es stellt den extremsten Fall der Regularisierung dar, wenn ein flimmerndes Herz unter dem Einfluß von Digitalis wieder zum

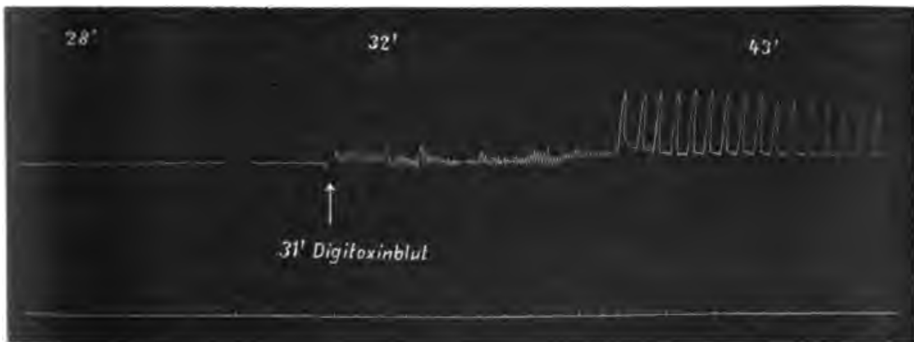


Fig. 6. Versuch 48. Flimmerndes Herz durch Digitoxin zum Schlagen gebracht. 28 Min. Normalblut. Schwaches Flimmern, das sich auch durch wiederholtes Abstellen des Blutzuflusses nicht beseitigen ließ. In der 31. Min. Einschaltung von Digitoxinblut (1 : 200 000). In der 32. Min. Verstärkung des Flimmerns. Von der 43. Min. schlägt das Herz regelmäßig (Herzkatheter, Mareys Tambour).

regelmäßigen Schlagen gebracht wird. Figur 6 gibt ein anschauliches Beispiel dieser auch schon von Braun und Mager beobachteten Erscheinung. Anfangs verzeichnet das flimmernde Herz, das sich auch durch mehrfaches Abstellen des Durchflusses nach dem von Langendorff geübten Kunstgriff nicht wieder hatte zum rhythmischen Schlagen bringen lassen, eine gerade Linie; nach der Einwirkung von Digitoxin wird das Flimmern zunächst so stark, daß sich die unkoordinierten Bewegungen des Herzens auf der Kurve deutlich kenntlich machen; das Herz geht in immer stärkeres Wogen über, setzt aber schließlich mit kräftigen und ganz regelmäßigen Herzkontraktionen ein.

Überblicken wir die in diesem Abschnitte geschilderten Erscheinungen, so ergeben sich als therapeutisch wichtige Tatsachen,

1. die Verstärkung und 2. die Regularisierung der Herztätigkeit durch Digitalissubstanzen im Anfangsstadium ihrer Wirkung.

III. Analyse der Herztätigkeit im Anfangsstadium der Digitaliswirkung.

Die Untersuchungen am isolierten künstlich ernährten Herzen bieten für pharmakologische Fragen nicht bloß den Vorteil, daß die Deutung der beobachteten Erscheinungen von allen sekundären Einflüssen des Kreislaufes unabhängig ist, die Methode gestattet auch die Veränderungen der Herztätigkeit messenden Methoden zugänglich zu machen. So sind bekanntlich am Froschherzen die Veränderung der erzeugten Druckwerte, das Verhalten der ausgeworfenen Pulsvolumina und die geleistete Arbeit bei der Digitaliswirkung gemessen worden. Die eigentliche Aufgabe, die wir uns gestellt hatten, bestand nun darin, mit Hilfe der in den Ventrikel eingeführten kardiographischen Sonde auch am überlebenden Warmblüterherzen zu einem ähnlich quantitativen Ausdruck für den Ablauf der Druck- und Volumveränderungen im Herzen und damit zur Berechnung der Herzarbeit unter dem Einfluß des Mittels zu gelangen.

Den Weg zu einer vollständigen Analyse aller durch die Einführung eines Agens möglichen mechanischen Zustandsänderungen hat neuerdings Otto Frank[1]) in mehreren Veröffentlichungen gewiesen. Wir haben versucht, die von Frank speziell für das Froschherz angestellten Überlegungen und seine Methodik auf das überlebende Warmblüterherz zu übertragen und zur Analyse des Anfangsstadiums der Digitaliswirkung zu verwenden.

Die Überlegungen Franks knüpfen an die Untersuchungen Ficks an, welcher den Skelettmuskel unter isotonischen und isometrischen Bedingungen sich kontrahieren ließ, und so das eine Mal Kurven der Spannungsänderung ohne Verkürzung und das andere Mal der Verkürzung ohne Spannungsänderung erhielt. Läßt man solche Kurven bei verschiedener Anfangsspannung und bei verschiedener Belastung schreiben, so bekommt man die Grenzwerte sämtlicher in dem Muskel überhaupt möglicher Zustandsänderungen. Frank hat nun diese Betrachtungsweise aufs Froschherz übertragen, indem er als isometrische Zuckung des Herzens eine solche bezeichnet,

1) O. Frank, Zur Dynamik des Herzmuskels. Zeitschr. f. Biol. 32. 370. 1895. — Die Wirkung von Digitalis (Helleborein) auf das Herz. Sitzungsber. d. Ges. f. Morphol. u. Physiol. in München. 1897. II. — Isometrie und Isotonie des Herzmuskels. Zeitschr. f. Biol. 41. 14. 1901. — Die Grundform des arteriellen Pulses. I. Ebenda. 37. 483. 1899.

bei der dasselbe verhindert wird, seinen Inhalt auszutreiben; dann treten bei der Herzkontraktion nur Druckänderungen im Ventrikel auf, ohne Änderungen des Volumens der Kammerhöhle. Läßt man solche Zuckungen bei allmählich steigendem Füllungsdruck des Ventrikels ausführen, und verbindet die Fußpunkte und die Gipfelpunkte der Kurven durch eine Linie, so erhält man das, was Frank Dehnungskurve der isometrischen Maxima und Dehnungskurve der isometrischen Minima nennt. Andererseits bezeichnet Frank als isotonische Zuckung des Froschherzens eine solche, bei der der Ventrikel seinen Inhalt austreibt, ohne daß sich während der Kontraktion der Druck ändert. Läßt man derartige Kurven bei allmählich steigendem Füllungsdruck aufzeichnen, und verbindet die Fuß- und Gipfelpunkte der erhaltenen Kurven wieder durch eine Linie, so erhält man die Dehnungskurven der isotonischen Maxima und Minima. Es werden also die reinen Druckkurven als isometrische, die reinen Volumkurven des Herzens als isotonische bezeichnet. Wie beim Skelettmuskel stellen auch beim Herzen die gewonnenen „Dehnungskurven der isotonischen und isometrischen Maxima und Minima“ die Grenzwerte dar, zwischen denen sämtliche übrigen Zustandsänderungen der Herzwand sich bewegen müssen, und es genügt daher für viele Fälle die Untersuchung dieser Grenzzustände, um sich ein Urteil über die sämtlichen anderen möglichen Zustände zu bilden. Das von Frank benützte Objekt, das Froschherz, ist insofern ein sehr günstiges, als sich die sämtlichen oben erwähnten Bestimmungen an einem einzigen Herzen in relativ kurzer Zeit durchführen lassen.

Indem wir diesem Gedankengange folgten, war die Aufgabe gegeben, den Ventrikel eines unter völlig konstanten äußeren Bedingungen schlagenden überlebenden Herzens isotonische und isometrische Zuckungen aufzeichnen zu lassen. Mittels der kardiographischen Sonde, die wir in den linken Ventrikel einführten, war dies in der Tat möglich und wir erhielten auf diese Weise ein Herzpräparat, dessen Kontraktionen unter den verschiedensten, aber stets meßbaren Bedingungen untersucht werden konnten. Wie wir dabei für eine absolute Konstanz des Durchblutungsdrucks und der Temperatur sorgten, um jede Veränderung der Herztätigkeit mit Sicherheit auf das Gift beziehen zu können, ist oben bereits ausführlich auseinandergesetzt. Ebenso ergibt sich aus unseren früheren Angaben von selbst, daß die manchmal durch Gefäßkontraktion eintretende Verringerung des Blutstroms in den Koronargefäßen immer nur in entgegengesetztem Sinne wie die Digitalissubstanzen wirken, aber nie uns eine Steigerung der Herztätigkeit vortäuschen konnte.

Das Herz bezw. den linken Ventrikel unter isometrischen Bedingungen, d. h. ohne Änderung des Kammerinhaltes, also bei konstantem Volumen sich kontrahieren zu lassen, bot keinerlei Schwierigkeiten. Wir hatten nur den Ballon mit einem elastischen Manometer zu verbinden, dessen Gummimembran sehr klein war und nur minimale Exkursionen ausführte. Als solches benutzten wir das Hürthlesche Gummimanometer. Es ist ohne weiteres klar, daß man hierbei sehr gut mit verschieden hohen Füllungsdrucken arbeiten, d. h. isometrische Kurven bei niedrigem oder hohem Druck ausführen lassen kann.

Die Registrierung der isotonischen Kurven, bei denen die Volumänderung der Herzhöhle aufgezeichnet werden soll, ohne daß gleichzeitig Druckänderungen während der Kontraktion auftreten, ergab etwas größere Schwierigkeiten. Der Ballon war hier mit einem geeigneten Volumschreiber in Verbindung zu setzen. Der Pistonrekorder erwies sich als ungeeignet, weil wir, um die Wiederausdehnung des Ballons in der Herzhöhle bei jeder Diastole sicherzustellen, den Hebel etwas belasten mußten. Bei dem dadurch erzeugten geringen Innendruck war die Dichtung des Pistonrekorders ungenügend. Bei niedrigem Innendruck benutzten wir deshalb Brodies Bellows Rekorder [1]) als Volumschreiber.

Brodies Bellows-Rekorder ist ein allseitig abgeschlossener Blasebalg aus Aluminium, Papier und Kalbsperitoneum. Der Apparat bewährte sich bei unsern Versuchen sehr gut; falls er einmal undicht wird, kann er leicht nach Brodies Vorschrift mit Leinöl und Xylol wieder luftdicht gemacht werden. Zur Erzeugung des Innendrucks belasteten wir den Hebel mit einem kleinen Gewicht, so daß ein Innendruck von nur 2 mm Quecksilber entstand, der genügte, um den dünnen Gummiballon aufgeblasen zu erhalten.

Der Brodiesche Volumschreiber genügte allen Anforderungen, wenn wir die Volumänderung bei niedrigem Anfangsdruck messen wollten. Bei hohen Anfangsdrucken waren wir dagegen vor die besondere Schwierigkeit gestellt, bei hohem Innendruck des Ballons reine Volumkurven aufzuschreiben. Am Froschherzen hat Frank diese Schwierigkeit dadurch umgehen können, daß er den Druck im Innern des Herzens erzeugte, die Volumänderung aber von außen mit Hilfe der Onkometerkapsel und des Pistonrekorders registrierte. Da wir die Koronarzirkulation nicht behindern durften, konnten wir nicht daran denken, die Volumschwankungen mit einem Onkometer aufzuzeichnen; vielmehr waren wir gezwungen, sie von der Herzhöhle

1) Brodie, a. a. O.

aus zu registrieren. Die Verwendung eines Pistonrekorders oder eines Brodieschen Bellows-Rekorders war hierbei unmöglich, da diese Volumschreiber bei hohem Innendruck nicht dicht bleiben. Unsere Aufgabe, reine Volumkurven des Ballons aufzuzeichnen, während dieser sich gleichzeitig unter hohem Druck befand, machte deshalb die Konstruktion eines besonderen Apparates notwendig.

Wir bedienten uns eines Volumschreibers, der nach dem Typus des Gasometers gebaut ist und durch Quecksilber abgeschlossen wird. (Verfertigt von Friedrich Runne, Heidelberg.) Den Apparat veranschaulicht Figur 7.

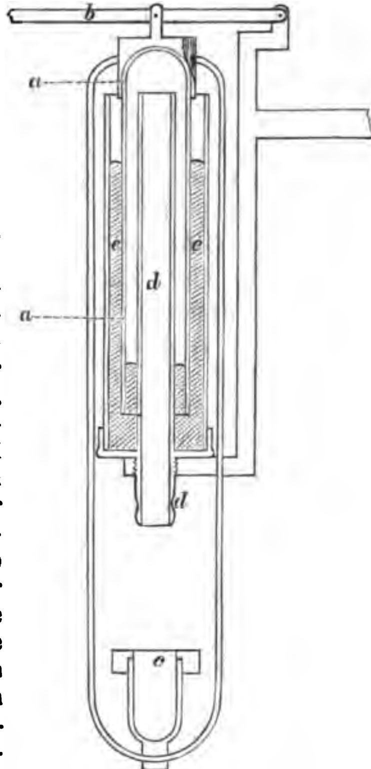


Fig. 7.

Der eigentliche Gasometer besteht aus einem unten offenen Glasrohr (a), das oben durch ein Metallstück verschlossen ist. Dieser Gasometer ist gelenkig mit dem Schreibhebel (b) verbunden, welcher die Bewegungen mit einer ca. 7fachen Vergrößerung aufzeichnet. Damit nun die geringen seitlichen Verschiebungen des Gasometers, welche bei Bewegung des Hebels eintreten, ersteren nicht schief stellen können, ist die zur Erzeugung des hohen Innendrucks notwendige Gewichtsbelastung (c) unterhalb des Apparates, und zwar senkrecht unter dem Gasometer angebracht und mit Hilfe eines Bügels am oberen metallenen Ende des Gasometers befestigt. d—d ist ein Rohr, durch welches die Luft aus dem Herzballon durch die Schlauchleitung ein- und austreten kann, das Quecksilber befindet sich in dem Glasgefäße e—e und wird, wenn im Innern der Schlauchleitung Druck erzeugt wird, an der Außenseite des Gasometers in die Höhe getrieben, während dieses im Innern herabsinkt. Der ganze Apparat wird von einem festen Metallstück getragen und ist so konstruiert, daß er für Innendrucke bis zu 100 mm Quecksilber leistungsfähig ist. Je größer man nun das Gewicht bei (c) wählt, desto größeren Innendruck muß man anwenden, um den Gasometer (a) von seiner Unterlage abzuheben und zum freien Spielen zu bringen. Die Gewichte sind so angeordnet, daß man sämtliche Drucke von 20—100 mm Quecksilber erzeugen kann.

Dieser Apparat ist ein reiner Volumschreiber. Wenn er mit dem Herzkatheter eines schlagenden Katzenherzens verbunden ist,

so verzeichnet er dessen rhythmische Bewegungen, ohne daß ein gleichzeitig eingeschaltetes Quecksilbermanometer Schwankungen zeigt, welche über 1 mm Quecksilber hinausgehen. Wir haben, um dieses dauernd konstatieren zu können, in diesen Versuchen das in die Luftleitung eingeschaltete Quecksilbermanometer immer während des ganzen Versuches offen gelassen, und uns so stets von dem ruhigen Stand des Quecksilbers überzeugen können.

Natürlich ist besonders bei Anwendung der hohen Innendrucke die bewegte Masse dieses Apparates eine ziemlich große, und man muß sich darüber klar sein, daß er nicht frei von Schleuderung ist. Wir haben es infolgedessen auch unterlassen, die erhaltenen Kurven auf absolute Zahlenwerte auszuaichen. Für unseren Zweck aber leistet der Apparat schätzenswerte Dienste; denn wenn bei gleichbleibender oder steigender Pulsfrequenz eine Zunahme der Exkursionen unter Einfluß des Giftes mit Regelmäßigkeit beobachtet werden kann, so muß das an einer Zunahme des Pulsvolums liegen, und kann nicht durch den Apparat vorgetäuscht sein.

Bei der Aichung aller dieser Apparate wurde die Auswertung auf Volumen mit Hilfe einer gut schließenden graduierten Spitze, die Aichung auf Druck mit Hilfe der erwähnten kleinen Handpumpe und unter Kontrolle des Quecksilbermanometers ausgeführt.

Auf diese Weise gelingt es, isometrische und isotonische Kontraktionskurven des linken Ventrikels sowohl bei hohem wie bei niedrigem Innendruck zu erhalten und im Sinne O. Franks die Grenzwerte aller möglichen mechanischen Zustandsänderungen des Herzens zu bestimmen. Unsere Versuche weichen aber insofern von denen Franks ab, als wir nicht alle diese Kurven an ein und demselben Herzen aufnehmen konnten. Vielmehr mußten wir jeden Einzelversuch unter völlig gleichen Bedingungen des Durchblutungsdruckes usw. durchführen. Hätten wir diese Bedingungen während eines Versuches geändert, indem wir einen Wechsel zwischen hohem und niederem Druck oder zwischen isotonischem und isometrischem Verfahren eintreten ließen, so hätten wir eine Reihe von Komplikationen erhalten, die sich nicht hätten übersehen lassen. Wir haben also in einem Versuch z. B. nur isotonische Kurven bei konstantem niederen Innendruck und in einem zweiten Versuch, z. B. isometrische Kurven bei einem bestimmten höheren Füllungsdruck schreiben lassen. Dadurch waren wir genötigt, die Zahl unserer Versuche zu vermehren, erhielten aber eine wirklich sichere Konstanz der Versuchsbedingungen und eine erhöhte Zuverlässigkeit der Resultate.

1. Isometrische Kurven.

Ein gutes Beispiel für die bei niedrigem Innendruck gewonnenen Ergebnisse liefert Fig. 8. Die Kurve stellt die Druckänderungen im linken Ventrikel mit Hilfe des Hürthleschen Tonographen dar.

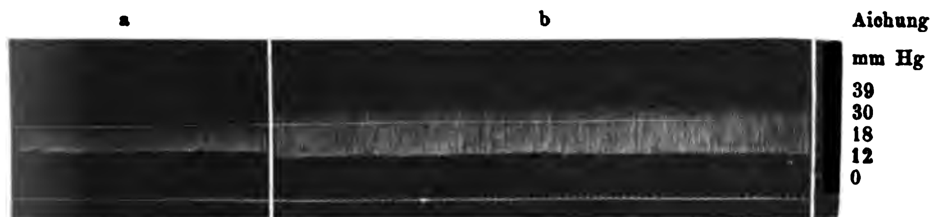


Fig. 8. Versuch 113. Herzkatheter. Hürthles Tonograph. a kurz vor, b 5 Min. nach Einschaltung von Strophanthinblut (1 : 1 250 000). Vergrößerung der Systole, Vertiefung der Diastole bei ungeänderter Pulsfrequenz (198 pro Min.) Zunahme der Einzelkontraktion von 15 auf 30 mm Hg.

(Auf 1/2 verkleinert.)

Man sieht die Normalperiode in dem Kurvenstück a, die Veränderungen durch Strophanthin bei b. Die Pulsfrequenz hat sich bei der Einwirkung des Giftes nicht geändert, sie betrug vorher und nachher 190 in der Minute. Die Exkursionsgröße der einzelnen Pulse ist dagegen ganz beträchtlich gewachsen. Während die Pulshöhe in der Normalperiode 15 mm Quecksilber beträgt, steigt sie durch Strophanthin genau aufs doppelte. Diese Steigerung ist in erster Linie bedingt durch eine Zunahme der systolischen Druckwerte; die systol. Maxima steigen von 30 auf 43 mm Quecksilber. Sehr bemerkenswert ist es aber auch, daß unter der Einwirkung des Strophanthins auch die Diastole zunimmt. Die diastolischen Minima liegen vor Strophanthin bei 15, nachher bei 13 mm Quecksilber. Das gleiche Verhalten zeigen die übrigen nach dem gleichen Verfahren angestellten Versuche, welche in Tabelle I zusammengestellt sind.

Tabelle I. Aufzeichnung isometrischer Kurven bei niedrigem Druck.

Nr.	Normalperiode		Strophanthinperiode		
	Exkursionsgröße	Puls	Exkursionsgröße	Puls	Systol. Stillstand
113	15—30 = 15 mm Hg	198	13—43 = 30 mm Hg	198	—
114	24—34 = 10 „ „	138	19—56 = 37 „ „	192	56 mm Hg
116	38—46 = 8 „ „	144	34—55 = 21 „ „	162	70 „ „
117	38—47 = 9 „ „	132	30—66 = 36 „ „	144	95 „ „

Diese Tabelle[1]) bestätigt die in dem Kurvenbeispiel belegten Resultate. In sämtlichen 4 Versuchen steigt die Exkursionsgröße der einzelnen Pulse, und zwar besonders durch Zunahme des systolischen Maximaldruckes, aber auch deutlich durch Sinken des diastolischen Minimaldruckes. Die Pulsfrequenz ist in den letzten drei Versuchen in der Strophanthinperiode gegen die Norm gesteigert.

Die isometrischen Kurven bei hohem Innendruck ergeben die gleichen Resultate. Die Figur 9 (S. 55) zeigt aufs deutlichste, wie auch bei hohem Druck die Pulshöhen unter der Einwirkung von Strophanthin zunehmen, und zwar sowohl durch Erhöhung der systolischen Druckmaxima, als auch durch Vertiefung der diastolischen Minima. Die Pulsfrequenz ist dabei um $^1/_6$ gesteigert. Nachfolgende Tabelle zeigt das gleiche für alle von uns ausgeführten Versuche.

Tabelle II.

Aufzeichnung isometrischer Kurven bei hohem Druck.

Nr.	Normalperiode		Strophanthinperiode		
	Exkursionsgröße	Puls	Exkursionsgröße	Puls	Systol. Stillstand
118	100—136 = 36 mm Hg	150	85—150 = 65 mm Hg	174	152 mm Hg
119	100—120 = 20 „ „	150	86—126 = 40 „ „	186	124 „ „
120	97—117 = 20 „ „	180	94—128 = 32 „ „	180	103 „ „
121	65—112 = 47 „ „	240	48—118 = 70 „ „	180	100 „ „

Überblicken wir demnach das Gesamtresultat unserer nach der isometrischen Methode aufgezeichneten Kurven, die bei einem von 15 bis 100 mm Hg wachsenden Innendruck gewonnen sind, so ergibt sich, daß das Herz in der Digitaliswirkung unter sonst gleichen Bedingungen und unabhängig von Änderungen der Pulsfrequenz durch jede seiner Kontraktionen größere Druckdifferenzen zu erzeugen vermag als vor der Vergiftung.

Die Druckschwankung bei jedem Pulse wird in erster Linie durch die systolische Digitaliswirkung größer, indem das Herz bei jeder Kontraktion höheren Druck erzeugt als vorher. Daneben ist aber auch eine diastolische Wirkung nachzuweisen, indem der Ventrikel in der Diastole stärker erschlafft und dadurch den Druck stärker sinken läßt, als in der Normalperiode.

1) Zum Verständnis dieser und der folgenden Tabellen möge dienen, daß unter der Rubrik Exkursionsgröße die 1. Zahl das diastolische Minimum, die 2. das systolische Maximum und die 3. die Differenz beider, also den wahren Wert der Druckveränderung eines einzelnen Pulses in Millimeter Quecksilberdruck angibt. Unter systolischem Stillstand findet man die höchsten hierbei erreichten Druckwerte.

Ein Blick auf die in der Tabelle I und II angeführten Maximaldrucke, die beim systolischen Stillstand erreicht werden, zeigt, wie schon oben erwähnt, daß diese Drucke in der Mehrzahl der Fälle auf der Höhe der vorher bei stärkster Herztätigkeit erreichten systolischen Maximaldrucke liegen. In Versuch 116 und 117 liegen sie höher, in Versuch 120 und 121 dagegen tiefer.



Fig. 9. Versuch 118. Herzkatheter. Hürthles Tonograph. Vergrößerung der Systole, Vertiefung der Diastole bei zunehmender Pulzfrequenz (von 150 auf 174) auf Strophanthinblut (1 : 1250000). Zunahme der Einzelkontraktion von 36 auf 65 mm Hg. Systol. Stillstand bei 152 mm Hg.

2. Isotonische Kurven.

Annähernd isotonische Kurven bei niederem Druck stellen schon die von Hedbom und von Braun und Mager mit Hilfe der Häkchenschreibung gewonnenen Kurven dar, nur daß hier die Verkürzung des Herzens im Längsdurchmesser aufgeschrieben wurde, und nicht die Volumänderung der Herzkammer. In beiden Arbeiten wird eine deutliche Zunahme der Herzkontraktionen geschildert. In den Versuchen von Braun und Mager zeigt sich, daß diese Zunahme zum guten Teil auf Verstärkung der Systole, zu einem kleineren aber auch durch Vertiefung der Diastole bewirkt wird. Unsere eigenen Versuche bei niederem Druck, welche mit dem Brodieschen Volumschreiber angestellt sind, ergaben ausnahmslos eine Steigerung der Exkursionsgröße des einzelnen Pulses. Diese Steigerung war aber in den meisten Fällen eine, wenn auch deutliche, so doch nicht sehr erhebliche. Es liegt das unseres Erachtens daran, daß wir mit wirklich ausserordentlich niedrigem Innendruck (2 mm Quecksilber) gearbeitet haben, bei welchem schon in der Normalperiode das Herz sich tatsächlich fast ad maximum zusammenzog. Hierüber ist natürlich eine erhebliche Steigerung nicht mehr möglich. Unsere Versuche sind angeführt in Tabelle III.

Tabelle III. Aufzeichnung isotonischer Kurven bei niedrigem Druck.
Aichung: 1 ccm = 14 mm Kurvenhöhe.

Nr.	Normalperiode		Strophanthinperiode	
	Exkursionsgröße	Puls	Exkursionsgröße	Puls
122	sinkend von 13,5 mm auf 10,5 „	174	steigend von 10,5 mm auf 11,5 „	180
123	6 „	210	9 „	226
126	8 „	138	10 „	129
127	6 „	132	7 „	174
128	sinkend von 9,5 „ auf 8,5 „	150	steigend von 8,5 „ auf 9 „	156
128a [1])	5 „	114	6 „	156

Man sieht, wie überall eine Zunahme der Exkursionen eintritt, in Versuch 122 und 128 spricht diese sich darin aus, daß die Pulsgrößen infolge von abnehmendem Durchfluß in der Normalperiode langsam

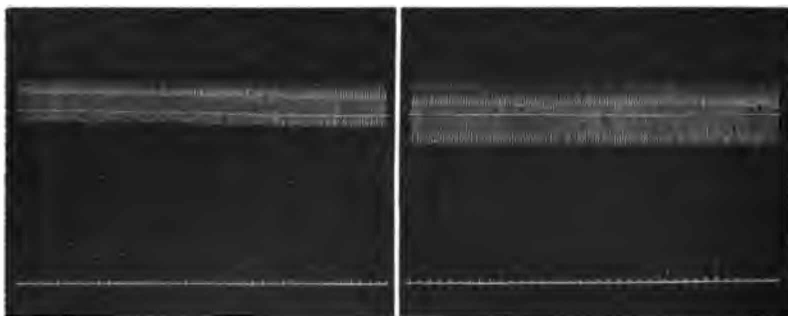


Fig. 10. Versuch 123. Herzkatheter. Brodies-Bellows. Zunahme des Pulsvolums bei steigender Pulsfrequenz (von 210 auf 216) auf Strophanthin (1 : 1 000 000). a unmittelbar vor, b 4 Minuten nach Einschaltung des Strophanthinblutes. Exkursionen vorher 6, nachher 9 mm. Aichung: 1 ccm = 15 mm.

absinken, und in der Strophanthinperiode wieder langsam ansteigen. Die Pulsfrequenz ist auch hier meist gesteigert (außer in Versuch 126). Ein Kurvenbeispiel von Versuch 123 gibt Fig. 10, auf der man die Zunahme des Pulsvolumens besonders deutlich sieht. Daß in der Vergiftungsperiode in Fig. 10 die Kurven gegen die Diastole hin stark verschoben sind, während die Systole scheinbar nur weniger zugenommen hat, beruht auf einer Entstellung der Kurve infolge einer geringen Undichtigkeit des Volumschreibers, die in diesem Fall eingetreten war. Die Zunahme der Exkursionsgröße in unseren Versuchen entsteht durch Zunahme der Systolen, eine Zunahme der Diastolen halten wir aber auch hierbei für sehr wahrscheinlich.

1) Versuch 128a wurde mit Digitoxin ausgeführt.

Fig. 11 veranschaulicht auf den ersten Blick die bei hohem Druck nach der isotonischen Methode gewonnenen Ergebnisse. Die starke Zunahme des Pulsvolumens ist deutlich; sie beruht zum größeren Teil auf vermehrter systolischer Kontraktion, ein geringerer

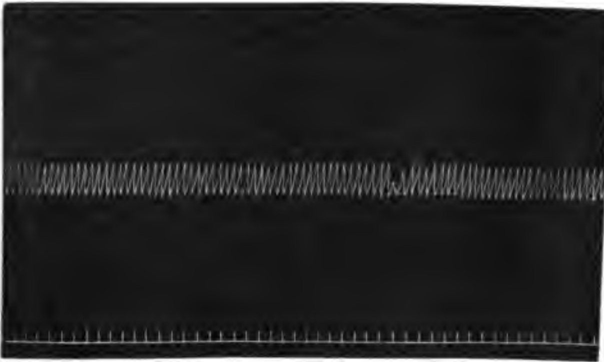


Fig. 11 a.

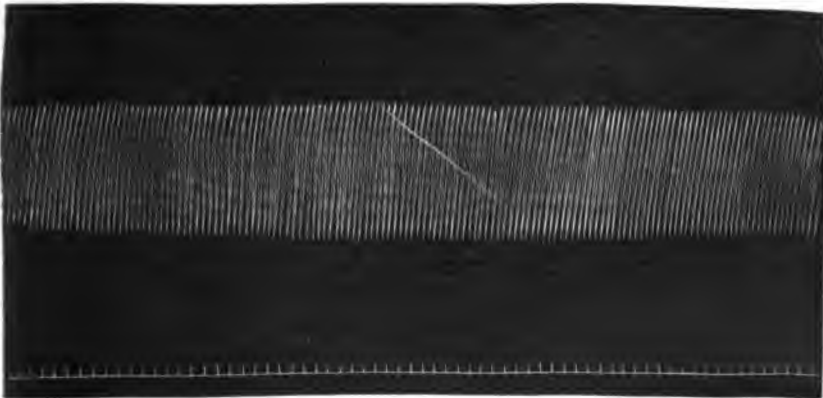


Fig. 11 b.

Versuch 134. Herzkatheter. Quecksilbergasometer. a unmittelbar vor, b 4 Min. nach Beginn des Durchflusses von Strophanthin (1 : 1 000 000). Zunahme der Exkursionen von 5 auf 18 mm bei steigender Pulsfrequenz (von 108 auf 120). Innendruck 84 mm Hg.

aber deutlich nachweisbarer Anteil kommt auf Rechnung einer vollständigeren diastolischen Erschlaffung. Auch in diesem Versuchsbeispiel ist die Pulsfrequenz etwas angestiegen. Tabelle IV läßt die Gesamtheit der angeführten Versuche überblicken. Wir haben es hier mit zum Teil sehr beträchtlichen Änderungen zu tun.

Tabelle IV.

Aufzeichnung isotonischer Kurven bei hohem Druck.

Nr.	Innendruck	Normalperiode		Strophanthinperiode	
		Exkursionsgröße	Puls	Exkursionsgröße	Puls
131	80	4 mm	147	6 mm	144
132	80	$\frac{1}{2}$ "	177	3 "	132
134	84	5 "	108	18 "	120
135	65	2 "	114	6 "	126
136	38	1 "	138	3 "	132

Überblicken wir das Ergebnis der Kurven, welche die Volumänderung des Herzinnern bei der Kontraktion unter isotonischen Bedingungen darstellen, so ergibt sich, daß das Pulsvolumen ausnahmslos durch die Digitaliswirkung gesteigert wird. Diese Steigerung ist gering bei minimalem Innendruck, sehr viel bedeutender bei hohem Innendruck. Sie beruht zum größten Teil auf Zunahme der systolischen Verkürzung, zum geringeren Teil auf stärkerer diastolischer Erschlaffung, die wir bei höheren Druckwerten mit Sicherheit feststellen konnten, bei den niederen Drucken für sehr wahrscheinlich halten.

Ehe wir in der Schilderung unserer Versuche weitergehen, seien die Resultate kurz in Parallele gestellt mit hierher gehörigen an den Herzen höherer Tiere im normalen Zusammenhange beobachteten Tatsachen. François-Franck hat die Druckschwankungen in den Herzkammern des lebenden Hundes mit der kardiographischen Sonde gemessen. Auch in seinen überaus wertvollen Versuchen mit Digitalin nimmt die Druckschwankung zum größten Teil durch einen höheren Druckzuwachs in der Systole zu, d. h. also durch verstärkte systolische Energie; das Herz erschlafft aber auch in der Diastole stärker und zwar auch ohne gleichzeitige Pulsverlangsamung. Unsere Versuche ergeben mit reinen Druckkurven am isolierten Herzen die gleichen Resultate und erweisen damit, daß die Erscheinungen direkt durch die Herzwirkung des Giftes bedingt sind.

Wir sehen also, daß durch Digitalis die Herzkontraktion in der Weise verändert wird, daß der Herzmuskel bei jeder einzelnen Kontraktion größere Druckdifferenzen zu erzeugen imstande ist, und daß andererseits die Volumänderung der Kammer bei der Kontraktion zunimmt. Diese Veränderung bleibt die gleiche, ob man das Herz bei niederem oder hohem Druck arbeiten läßt. Sie betrifft besonders die Systole, aber auch deutlich die Diastole. In der Frankschen

Ausdrucksweise würden die Ergebnisse lauten: Es werden durch Digitalis sowohl die Dehnungskurven der isometrischen wie der isotonischen Maxima erhöht, die Dehnungskurven der isometrischen und isotonischen Minima erniedrigt.

Die Herzarbeit.

Aus der Zusammenstellung der bisherigen Ergebnisse, der Zunahme der isometrischen und isotonischen Kontraktionen, läßt sich nun unmittelbar die Veränderung der Herzarbeit durch Digitalis ableiten. Die bei einer einzelnen Zuckung des Herzens geleistete Arbeit wird gesteigert [1]).

Die Herzarbeit, bezw. die durch eine einzelne Herzkontraktion geleistete Arbeit, wird gemessen durch das Produkt aus dem erzeugten Druck und dem Volum der ausgetriebenen Flüssigkeitsmenge. Sowohl beim rein isometrischen, wie beim rein isotonischen Verfahren kann man daher von einer wirklichen Arbeitsleistung durch die einzelne Kontraktion nicht reden, da in dem einen Falle die Volumänderung, im anderen die Druckveränderung (wenigstens annäherungsweise) gleich 0 ist. Durch Kombination beider Verfahren wird man aber eine Steigerung der Herztätigkeit erschließen können, wenn entweder die isotonische oder die isometrische Kontraktion zunimmt, während die andere unverändert bleibt, um so mehr aber und mit um so größerer Sicherheit, wenn sich sowohl unter isometrischen als auch unter isotonischen Bedingungen eine Zunahme der Kontraktionsgröße unter dem Einfluß eines Giftes ergibt. Wir haben aber, um die Zunahme der Herztätigkeit wirklich zu messen, noch eine weitere Versuchsreihe ausgeführt, in welcher wir, ebenfalls bei verschiedenem Innendruck, einen Registrierapparat benutzten, der kombinierte Druck- und Volumkurven schreibt, den Mareyschen Tambour. Indem wir diesen Apparat für Druckänderungen und Volumänderungen besonders aichten, konnten wir direkte Zahlenwerte für die Arbeitsleistung einer einzelnen Kontraktion gewinnen und eine etwaige Steigerung der Arbeitsleistung durch das angewandte Gift zahlenmäßig ausdrücken [2]). Es war das gewissermaßen die Probe

1) Vergl. hierfür bes. Frank, Wirkung der Digitalis auf das Herz. S. 28.

2) Man bestimmt dabei aber nur die Arbeitsleistung einer einzelnen Systole. Da bei der diastolischen Erschlaffung das Herz durch den jeweiligen Füllungsdruck wieder gedehnt wird, so wird die äußere Arbeitsleistung wieder rückgängig gemacht. Um die Arbeitsleistung einer größeren Reihe von aufeinander folgenden Kontraktionen zusammen zu erhalten, hätte es eines „Arbeitssammlers“ bedurft, von dem wir für die vorliegenden Zwecke absehen zu können glaubten.

aufs Exempel und es wird sich im folgenden zeigen, daß in der Tat die gewonnenen Ergebnisse mit den Resultaten der isometrischen und isotonischen Kurven übereinstimmen.

Noch ein wesentlicher Faktor ist hier zu berücksichtigen. Otto Frank und F. B. Hofmann haben durch eingehende Versuche am Froschherzen erwiesen, daß die Pulsfrequenz von entscheidendem Einfluß für die Kontraktionsgröße des Herzens sein kann. Auch wir haben uns mehrfach davon überzeugen können, daß Vergrößerung der Kontraktion eintritt, wenn nach vorher frequenter Herztätigkeit die Pulsfrequenz sinkt. Wir haben deshalb nur diejenigen Fälle verwertet, in denen eine Zunahme der Kontraktionsgröße bei gleichbleibender oder steigender, höchstens bei sehr wenig abnehmender Pulsfrequenz eintrat.

Zur Registrierung der kombinierten Druckvolumkurven dienten Mareysche Tambours, welche mit stärkerem Gummi bespannt und für die höheren Innendrucke in besonders sorgfältiger Weise gedichtet waren.

Tabelle V gibt die Resultate der nach diesem Verfahren angestellten Versuche.

Tabelle V.

Druckvolumkurven zur Bestimmung der Herzarbeit.

Nr.	Innendruck mm	Normalperiode		Strophanthinperiode		Steigerung der Arbeit einer Systole um das x fache	Aichung	
		Exkursionsgröße	Puls	Exkursionsgröße	Puls		1 mm Hg	1 ccm
139	4	0,7 mm	102	2 mm	120	7,4	5,8 mm	18 mm
138	20	2 "	204	3,3 "	216	2,9	2,8 "	11,5 "
137	40	1,2 "	158	1,7 "	154	2,6	3,3 "	11 "
142	60	0,4 "	204	0,6 "	216	2,3	5,0 "	11 "
144a	60	0,5 "	156	0,8 "	144	2,6	3,85 "	10,6 "
141	80	1,2 "	174	2,2 " 1,6 "	168 180	3,4 1,8	1,9 "	8,8 "

Die Experimente sind nach steigendem Innendruck geordnet (von 4—80 mm Quecksilber). Es ergibt sich auch hier ausnahmslos eine Steigerung der Exkursionsgröße und wenn man mit Hilfe der in den beiden letzten Kolonnen angeführten Aichungswerte für Druck und Volum die Arbeitsleistung einer einzelnen Herzkontraktion berechnet, so ergibt sich daraus ausnahmslos eine beträchtliche Steigerung derselben, wie das die drittletzte Kolonne zeigt. Die Zahlenwerte bewegen sich zwischen einer Steigerung der Arbeit um das 2,3 bis

3,4fache. Nur bei dem niedrigsten Innendruck ist die enorme Steigerung um über das 7fache erreicht. In den meisten Fällen ist diese Arbeitssteigerung des einzelnen Pulses verknüpft mit einer geringen Steigerung der Pulsfrequenz. Wenn man also die pro Minute geleistete Arbeit berechnen könnte, so würden sich noch beträchtlichere Steigerungen der Arbeitsgröße ergeben. Beim Versuch 144a ist die Pulsfrequenz etwas gesunken, in 141 ebenfalls im ersten Teil des Versuches, im weiteren Verlauf stieg sie dann wieder an, während die Exkursionsgröße und die Arbeitsleistung noch über die Norm erhöht blieben. Wir haben auch diese Zahl der Tabelle beigefügt. Figur 12 und 13 geben Kurvenbelege für die gewonnenen Ergeb-

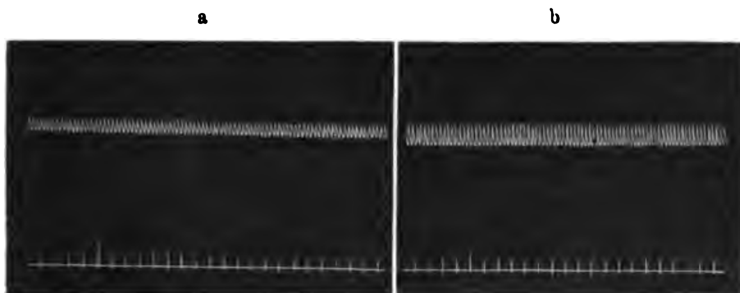


Fig. 12. Versuch 138. Herzkatheter. Mareys Tambour. Innendruck 20 mm Hg. a unmittelbar vor, b 3½ Min. nach Einschaltung von Strophanthinblut (1 : 1 000 000). Zunahme der Exkursionen von 2 auf 3,3 mm bei steigender Pulsfrequenz (von 204 auf 216). Zunahme der Herzarbeit um das 2,9fache.
Aichung: 1 ccm = 1,15 cm, 1 mm Hg = 0,28 cm.

nisse, Figur 12 bei niederem, Figur 13 (S. 62) bei hohem Innendruck. Man sieht in beiden Fällen die Zunahme der Exkursionsgröße. In beiden Fällen steigt die Herzarbeit an, wie das die Zahlen in Tabelle V des näheren belegen. Figur 12 ist weiterhin ein gutes Beispiel für die Vertiefung der Diastole.

Zusammenfassung der Ergebnisse.

In den vorstehenden Versuchen wurde am isolierten Säugetierherzen unter absolut konstantem Durchströmungsdruck und bei konstanter Temperatur der allmähliche Eintritt der Digitaliswirkung beobachtet und graphisch registriert. Wir konnten auf diese Weise besonders die Anfangsstadien der Vergiftung näher studieren. Es ergab sich, daß die Digitaliskörper in diesem Stadium die Herzkontraktionen um ein beträchtliches verstärken und bei unregelmäßiger Herztätigkeit dieselben zu regularisieren

vermögen. Dies sind die hauptsächlichsten Erscheinungen des Anfangsstadiums; die Pulsverlangsamung, welche bei der Vergiftung des intakten Tieres so sehr in den Vordergrund tritt, fällt hier meist völlig weg, weil sie beim Warmblüter fast ausschließlich zentral bedingt ist. Diesem ersten therapeutisch wichtigsten Stadium der verstärkten Herzkontraktionen folgt dann ein zweites, in dem die Pulse entweder irregulär werden oder allmählich an Höhe abnehmen. Das Herz erschlafft in der Diastole immer weniger und kommt schließlich in den meisten Fällen in einer systolichen Kontraktionsstellung zur Ruhe. Der systolische Stillstand entspricht etwa der maximalen Verkürzung des Herzens in der Systole. Ähnlich wie am Froschherzen läßt er sich auch am überlebenden Warmblüterherzen nach nicht allzulanger Zeit wieder aufheben und zwar durch Erhöhung des Druckes in den Koronargefäßen. Das Herz schlägt dann einige Zeit kräftig und regelmäßig, um allmählich wieder in systolische Kontraktion zurückzukehren.



Fig. 13. Versuch 141. Herzkatheter. Mareys Tambour. Innendruck 80 mm. Zunahme der Exkursionen von 1,2 auf 2,2 mm. Puls vorher 174, nachher 188. Zunahme der Herzarbeit auf das 3,4fache. Aichung: 1 ccm = 0,88 cm, 1 mm Hg = 0,19 cm.

Der regularisierende Einfluß der Digitaliskörper kann so weit gehen, daß ein flimmerndes Herz wieder zu regelmäßigem Schlagen gebracht wird.

Einer genaueren Analyse haben wir weiterhin die Tätigkeit des Herzmuskels im Anfangsstadium der Digitaliswirkung unterzogen. Wir

untersuchten die Druck- und Volumveränderungen der Herzkammer bei einer Versuchsanordnung, bei der sie unabhängig von allen Kreislaufsveränderungen allein von der Kontraktion der muskulösen Herzwand abhängen konnten. Wir registrierten einmal die Druckänderungen unter isometrischen Bedingungen; unter dem Einfluß der Digitaliskörper ändert sich dabei die Herztätigkeit in dem Sinne, daß jede einzelne Kontraktion höhere Druckwerte erzeugt als vor der Vergiftung. Andererseits haben wir bei Aufzeichnung reiner Volumkurven unter isotonischen Bedingungen eine Zunahme des Pulsvolumens durch Digitalis beobachtet. Die Zunahme sowohl der isotonischen als auch der isometrischen Kurven beruht zum größeren Teil auf Verstärkung der systolischen Kontraktion, ist aber auch deutlich mit bedingt durch eine Vertiefung der Diastole. Diese Veränderung der Herztätigkeit durch Digitalis tritt sowohl bei geringerem als auch bei höherem Füllungsdruck des Herzinnern ein; sie ist unabhängig von Änderungen der Pulsfrequenz und bewegt sich in entgegengesetztem Sinne wie die Veränderung der Herztätigkeit, welche infolge einer spontanen Verengerung der Koronargefäße manchmal während der Digitaliswirkung, aber auch schon in der Normalperiode eintreten kann. Sie beruht also auf einer Wirkung des Giftes auf die motorischen Apparate des Herzens selber.

Aus der Zunahme der isotonischen und isometrischen Kontraktionen kann man auf eine Steigerung der Herzarbeit durch Digitalis schließen. Diese letztere wurde aber auch in einer besonderen Versuchsreihe direkt festgestellt und gemessen. Es ergab sich bei verschiedenen Innendrucken, daß im Anfangsstadium der Digitalisvergiftung die Arbeitsleistung der einzelnen Herzkontraktion um das $2^1/_2$—$3^1/_2$fache gesteigert ist.

V.

Aus dem pharmakologischen Institut zu Heidelberg.

Über die Beeinflussung des Koronarkreislaufs durch einige Gifte.

Von

cand. med. Oswald Loeb.

(Mit 10 Abbildungen im Text.)

Die Beobachtungen am isolierten und nach Langendorff künstlich durchbluteten Warmblüterherzen zeigen in eklatantester Weise, in wie hohem Grade die Stärke der Herzkontraktionen von dem Druck und der Stromgeschwindigkeit abhängt, mit der das Blut durch die Gefäße des Herzens hindurchgeleitet wird. Langendorff[1]) hat diese Beziehungen zwischen Stromstärke und Herzenergie zuerst konstatiert, Magrath und Kennedy[2]), sowie Schirrmacher[3]) haben sie dann näher studiert. Es ergab sich, daß die Frequenz der Herzschläge nur wenig von der Durchblutungsgröße beeinflußt wird, daß aber die einzelne Herzkontraktion bei stärkerer Durchblutung sogleich an Umfang zunimmt und daß andererseits bei Herabsetzung des Durchflusses die Pulshöhen allmählicher abnehmen. Schirrmachers Tabellen zeigen, daß eine Steigerung des Durchblutungsdruckes von 80 auf 150 oder 70 auf 140 mm Hg die Systolenhöhen etwa auf das doppelte anwachsen läßt.

Diese außerordentliche Abhängigkeit der Herzleistung von der Blutversorgung ist von weitgehender klinischer und pharmakologischer Bedeutung. Schon Langendorff[4]) hat darauf hingewiesen, daß sich Herzarbeit und Stromstärke in den Koronargefäßen am lebenden Tiere gegenseitig beeinflussen. Wenn bei erhöhter Herzleistung der

1) Langendorff, Pflügers Archiv. Bd. LXI. S. 303. 1895.
2) Magrath und Kennedy, Journ. of experiment. medicine. 1897.
3) Schirrmacher, Inaug.-Dissert. Rostock 1901.
4) Langendorff, Pflügers Archiv. Bd. LXVI. S. 385. 1897.

Blutdruck in der Aorta steigt, so strömt das Blut auch unter höherem Druck in die Kranzgefäße ein und die Speisung des Herzmuskels nimmt zu; dadurch wird ihm die Möglichkeit erleichtert, dauernd gegen einen erhöhten Aortendruck zu arbeiten. Umgekehrt schädigt das Herz seine eigene Blutversorgung, wenn die Herzkraft sinkt.

Gifte, welche den Aortendruck verändern, müssen somit indirekt auf die Blutversorgung wirken und damit die Leistung des Herzens beeinflussen. Da aber die Stromgeschwindigkeit in den Kranzgefäßen, wie in jedem Gefäßgebiet, außer vom Druck, mit dem das Blut einströmt, auch von der Weite der Strombahn abhängt, so erscheint auch von dieser Seite her eine Beeinflussung der Herztätigkeit durch Gifte möglich, sofern sich nur die Weite der Koronargefäße einer Veränderung durch solche Giftkonzentrationen zugänglich erweist, die das Herz noch nicht töten. Die folgenden Versuche zeigen, daß eine solche Einwirkung auf die Koronargefäße wirklich bei manchen Giften nachweisbar ist und daß derartige Einflüsse auf die Blutversorgung des Herzens somit bei der Kreislaufswirkung verschiedener Stoffe von Bedeutung sein können. Die günstigsten Bedingungen für die Blutversorgung des Herzens werden dann gegeben sein, wenn bei hohem Aortendruck die Kranzgefäße weit bleiben oder sogar erweitert werden. Gefäßverengernde Gifte erschweren hingegen dem Herzen die Aufgabe, gegen einen erhöhten Aortendruck zu arbeiten, wenn sich die Koronargefäße an der Verengerung so stark beteiligten, daß trotz des höheren Einstromdruckes die Durchblutung des Herzens verschlechtert wird.

Eine pharmakologische Beeinflussung der Koronargefäße kann ihren Angriffspunkt in der Peripherie haben, in der Gefäßwand oder deren nervösen Elementen; aber auch vom Zentralnervensystem aus ist eine Einwirkung von Giften denkbar, da P. Maas[1]) gefäßverengernde Nervenbahnen und Gefäßerweiterer für die Kranzgefäße nachgewiesen hat. Leider bietet sich derzeit kaum ein Weg, um die Blutversorgung eines Warmblüterherzens zu untersuchen, dessen Gefäße noch unter dem Einfluß des Zentralnervensystems stehen; die Beteiligung der Herzgefäße an zentral bedingten Gefäßerweiterungen oder Gefäßverengerungen dürfte deshalb kaum festzustellen sein. Desto leichter ist hingegen am künstlich durchbluteten Herzen die Frage einer experimentellen Beantwortung zugänglich, ob die Kranzgefäße durch peripher angreifende Giftwirkungen erweitert oder verengt werden können. Solche Untersuchungen sind schon

1) P. Maas, Pflügers Archiv. Bd. LXXIV. S. 281. 1899.

aus dem Grunde notwendig, weil die Entscheidung, ob und in welchem Sinne ein Gift die Blutströmung in den Koronargefäßen beeinflußt, eigentlich vorausgehen muß, ehe man einwandfreie Schlüsse aus der Wirkung des Giftes auf seinen Angriffspunkt im Herzen selber ziehen kann. Sonst könnte bei einer Zunahme der Leistung am überlebenden Herzen eine direkte Giftwirkung vorgetäuscht werden, während dieselbe nur sekundär durch Gefäßerweiterung und Zunahme der Durchblutung bedingt ist. So war es auch in den Versuchen von Gottlieb und Magnus, die in der vorangehenden Abhandlung mitgeteilt sind, nur dann erlaubt, die beobachteten Wirkungen der Digitaliskörper auf eine Beeinflussung der motorischen Apparate im Herzen selbst zu beziehen, wenn eine gleichzeitige Verstärkung des Blutstroms in den Kranzgefäßen ausgeschlossen werden kann.

Ich folgte deshalb gerne der Aufforderung, die Wirkung einiger Gifte auf die Gefäßweite des Koronarkreislaufes am überlebenden künstlich durchbluteten Katzenherzen zu studieren. Bei geeigneter Versuchsanordnung macht es keinerlei Schwierigkeiten, am Langendorffschen Herzpräparate Veränderungen in der Strömungsgeschwindigkeit des Blutes festzustellen. Es genügt hierzu, die aus den Koronarvenen in den rechten Vorhof und von da nach außen abfließenden Blutmengen für jede Minute zu messen. Sind der Durchblutungsdruck und die Temperatur des durchfließenden Blutes während des Versuches absolut konstant geblieben, so kann man unter Berücksichtigung der Herztätigkeit Veränderungen des Durchflusses auf Veränderungen in der Weite der Strombahn beziehen. Die einzige Schwierigkeit, von deren Überwindung die Sicherheit der Resultate abhängt, besteht darin, während des ganzen Versuches den Durchblutungsdruck und die Temperatur wirklich so konstant zu halten, daß weder eine geringe Druckschwankung noch ein Temperatursprung die Durchblutungsgröße in unberechenbarer Weise beeinflussen kann. In der vorangehenden Abhandlung ist die Anordnung ausführlich geschildert, durch die es uns gelang, diese äußeren Bedingungen der Durchblutung gleichmäßig zu erhalten. Daselbst ist auch auf einige Mängel hingewiesen, die der Versuchsanordnung früherer Untersucher noch anhafteten.

Daß die Konstanz des Durchblutungsdruckes, mit dem das Blut aus der Aortenkanüle in die Kranzgefäße einströmt, eine unerläßliche Vorbedingung der Versuche ist, versteht sich von selbst. Aber auch die Temperatur des Blutes muß für die Untersuchung der vorliegenden Frage konstant sein, da das erwärmte Blut, wie Langen-

dorff[1]) beobachtete, unter sonst gleichen Bedingungen mit weit größerer Geschwindigkeit durch das Herz fließt, als das abgekühlte. Es dürfte dies wenigstens zum Teil sicher auf einer direkten Wirkung der Temperatur des durchfließenden Blutes auf die Weite der durchströmten Gefäße zu beziehen sein, da Bernstein[2]) einen solchen Einfluß an anderen künstlich durchbluteten Organen nachweisen konnte. Blieb in unseren Versuchen der Durchblutungsdruck wirklich konstant, was wir durch Einstellen eines Quecksilberventils erreichten, und blieb die Temperatur des einströmenden Blutes bis auf Zehntelgrade konstant, indem insbesondere jede Abkühlung des Blutes auf seinem Wege vom Reservoir zum Herzen verhütet war und indem von vorne herein eine so große Menge Blutkochsalzlösung zur Anwendung kam, daß jedes Umfüllen des einmal durchgeflossenen Blutes vermieden wurde, so nahm auch in allen Versuchen die Durchblutung in der Normalperiode einen sehr regelmäßigen Verlauf. Die pro Minute durch die Kranzgefäße hindurchfließende Blutmenge kann, wenn sich erst das Herz nach den ersten Minuten seiner Tätigkeit an die Durchblutung adaptiert hat, unter diesen Bedingungen lange Zeit völlig gleich bleiben. Meist aber stellt sich in der Normalperiode eine allmähliche Verengerung der Koronargefäße ein, so daß der Durchfluß auch unter völlig konstanten äußeren Bedingungen langsam und stetig abnimmt. Man findet solche Gefäßverengerungen auch bei der Durchblutung anderer überlebender Organe, wie dies Brodie[3]) kürzlich hervorgehoben hat; bei den Gefäßen des Herzens ist die Erscheinung aber ganz besonders häufig und die Tendenz der Gefäße, sich nach Beginn der Durchblutung zu kontrahieren, ist hier besonders stark ausgesprochen. Meist nimmt der Durchfluß während einer Normalperiode von 10 Minuten um 30—80 Proz. der ursprünglichen Größe ab, doch erfolgt diese Abnahme im einzelnen Versuche immer völlig regelmäßig und stetig. Man erhält dadurch meist eine sukzessive absinkende Kurve, die niemals spontane sprungweise Änderungen ihres Verlaufes aufweist, so daß sich eine eventuelle Veränderung der Koronarzirkulation deutlich ausprägen kann. Sinkt die Durchflußmenge in den ersten 10 Minuten um mehr als $^2/_3$, so ist das Herz in der Regel für eine Prüfung der Giftwirkung auf die Gefäße unbrauchbar. Solche Versuche wurden daher verworfen. Ich be-

1) Langendorff, Pflügers Archiv. Bd. LXVI. S. 387. 1897.

2) Bernstein, Lehrbuch der Physiologie. Stuttgart 1894. S. 110.

3) Brodie, Journal of physiology. 29. 266. 1903.

obachtete nach dem Gesagten den Einfluß der untersuchten Gifte entweder auf eine gleichbleibende oder auch auf eine allmählich abnehmende Durchblutungsgröße.

Unter den erörterten Bedingungen bleibt auch die Größe der Herzkontraktionen entweder konstant oder sie nimmt parallel mit der abnehmenden Durchblutung allmählich ab. Sprungweise Änderungen der Frequenz oder Größe der Herzschläge kommen in der Normalperiode ebensowenig vor wie sprungweise Änderungen der Durchblutung. Es muß dies hervorgehoben werden, weil ein Wechsel zwischen stärkerer und schwächerer oder zwischen langsamer und frequenterer Herztätigkeit auch eine Veränderung in der Durchblutungsgröße nach sich ziehen kann; denn nicht nur vermehrte Speisung verstärkt die Herzensenergie, sondern auch umgekehrt Steigerung der Herzenergie die Durchblutung des Herzens. Daß jede Herzkontraktion die Kranzgefäße entleert, ist am Langendorffschen Präparate unmittelbar ersichtlich, da man bei energischer Herztätigkeit den Blutstrom nicht selten bei jeder Systole im Strahle hervortreten sieht. Die Kammerkontraktion drückt die Herzwand „wie einen Schwamm" aus (Langendorff[1]). Die systolische Entleerung betrifft dabei im wesentlichen die nachgiebigen Kapillaren und Venen des Koronargebietes, die Arterien aber erweitern sich nach Langendorff[2]) im Beginn der Systole; durch beide Momente wird die Durchblutung bei der Herzkontraktion begünstigt. Da somit der Wechsel zwischen Zusammenziehung und Erschlaffung des Herzens der Blutförderung günstig ist, so wird das frequent schlagende Herz besser durchblutet als das langsam schlagende, und ebenso müssen energische Herzbewegungen den Durchfluß in höherem Maße befördern als schwache. Diese Momente müssen bei der Deutung der Durchblutungsveränderungen berücksichtigt werden, obgleich sich nach der derzeitigen Kenntnis nicht übersehen läßt, wie weit der Einfluß von Frequenz- und Stärkeveränderungen der Herztätigkeit auf die Durchblutung gehen kann. Jedenfalls wird man aber eine Abnahme oder Zunahme der Durchblutungsgröße völlig einwandsfrei auf Beeinflussung der Gefäßweite beziehen können, wenn eine gleichzeitige Veränderung von Frequenz und Stärke des Herzschlags fehlt oder sich im entgegengesetzten Sinne bewegt. Gefäßverengerung bei verbesserter Herzleistung oder Gefäßerweiterung bei sinkender Energie werden wir somit mit Sicherheit im folgenden

---

1) Langendorff, Ergebnisse der Physiologie. I. 2. Wiesbaden 1902. S. 301.

2) Derselbe, Pflügers Archiv. Bd. LXXVIII. S. 432. 1900.

nachweisen können, während eine bessere Durchblutung bei gesteigerter Herzleistung auch vorgetäuscht sein könnte.

Es war deshalb notwendig, neben der Strömungsgeschwindigkeit auch die Herzkontraktionen zu registrieren. Da die Langendorffsche Registrierung der Herzbewegungen durch die „Häkchenschreibung“ ein verlustloses Auffangen des Blutes erschwerte, bediente ich mich der in der vorangehenden Abhandlung geschilderter Versuchsanordnung und verzeichnete mittelst eines in den linken Ventrikel eingeführten Ballons das Pulsvolum durch einen Brodieschen Volumschreiber. Der Innendruck in dem Ballon war dabei ein ganz geringer.

Pharmakologische Untersuchungen über die Beeinflussung der Koronarzirkulation liegen meines Wissens bisher nur von Hedbom[1]) vor. Dieser Autor, der das Langendorffsche Herzpräparat überhaupt als erster zum Studium pharmakologischer Fragen herangezogen hat, richtete seine Aufmerksamkeit auch schon auf den Einfluß der untersuchten Gifte auf die Gefäßweite und die Durchblutung der Kranzgefäße. Da sich aber in seinen Versuchen auch vielfach spontane Veränderungen in der Kontraktionshöhe und Pulsfrequenz finden, so scheint seine Versuchsanordnung noch nicht mit Sicherheit Druck- und Temperaturschwankungen ausgeschlossen zu haben. Hedbom fand nach Koffeïn, nach Atropin und nach Chinin Zunahme der Zirkulationsgröße. Unter diesen Angaben forderte ganz besonders die über die Koffeïnwirkung zur Nachprüfung unter völlig konstanten Druck- und Temperaturbedingungen auf, da eine ausgesprochene Zunahme der Blutversorgung des Herzens sehr geeignet wäre, die zahlreichen klinischen Beobachtungen über die Verbesserung der Herztätigkeit nach Koffeïn zu begründen.

Strophanthin und Digitoxin.

Aus der Gruppe des Digitalins untersuchte ich den Einfluß des Strophanthins und des Digitoxins auf die Weite der Kranzgefäße. Daß diese Körper von einem peripheren Angriffspunkte aus verengernd auf die Gefäße einwirken, darf als erwiesen gelten. Schon im Beginn jeder stärkeren Blutdrucksteigerung durch Digitaliskörper macht sich besonders im Splanchnikusgebiet eine bedeutende Gefäßkontraktion geltend (Gottlieb und Magnus[2])). Bei Digitoxin nehmen auch die Gefäße der Körperperipherie an der Verengerung

1) K. Hedbom, Skandinav. Archiv für Physiologie. Bd. XII. S. 258. 1901.

2) Gottlieb und Magnus, dieses Archiv. Bd. XLVII. S. 135. 1901.

teil; nach Strophanthin und Digitalin aber werden die Gefäße der Extremität sogar reichlicher mit Blut durchströmt. Darin spricht sich ein quantitativer Unterschied in den gefäßverengernden Eigenschaften der einzelnen Körper aus, indem die direkte Gefäßwirkung von Strophanthin und anderen Substanzen der Gruppe in der Körperperipherie überkompensiert wird durch die sekundären, mechanischen und reflektorischen Folgen der Gefäßkontraktion im Körperinnern, während diese Einflüsse bei Digitoxin nicht imstande sind, die direkte Gefäßwirkung in der Körperperipherie zu überwinden. Darnach erscheint die gefäßverengernde Wirkung des Digitoxins in allen Gefäßgebieten am stärksten ausgesprochen. Es wurde deshalb einerseits Digitoxin und als Repräsentant der andern Gruppe unter den Digitaliskörpern Strophanthin zu den Versuchen gewählt.

Von Strophanthin wurde 0,15—0,2 mg auf 100 ccm Blutkochsalzmischung, von Digitoxin 0,5—0,6 mg angewandt. Die Wirkung dieser Dosen auf die Herzkontraktionen ist der Gegenstand der vorangehenden Abhandlung, so daß ich mich darauf beschränken darf, nur das Verhalten der Koronarzirkulation während der dort geschilderten Steigerung der Herzarbeit zu besprechen.

Die Koronargefäße werden durch Strophantin nicht wesentlich beeinflußt. Nach Zusatz von solchen Gaben, die sowohl die Frequenz als insbesondere die Energie der einzelnen Herzschläge steigern, verläuft die Kurve der Durchblutungsgröße ungefähr in der gleichen Weise weiter wie in der Normalperiode. War der Durchfluß in der Normalperiode konstant, so blieb er es auch nach Strophanthin; nahm es schon in der Normalperiode allmählich ab, so zeigte die Kurve auch nach Strophanthin keinen steileren Verlauf.

Als Beispiel aus einer Reihe von fünf einwandfreien Versuchen führe ich das folgende Protokoll zu Versuch I an, in dem die pro Minute durchfließende Blutmenge verzeichnet wurde, ausnahmsweise aber die Aufschreibung der Herzkontraktionen unterblieb. Außerdem diene die von einem anderen Versuche stammende Kurve (Figur 1) zur Illustration, die Abnahme ist auch hier keine nennenswerte, die gleichzeitige Aufschreibung der Pulse zeigte, daß die Frequenz in diesem Falle bedeutend zugenommen hatte, die Pulshöhe aber nur wenig.

Versuch I, 24. Februar 1903 (Kurve nicht geschrieben, Herz schlägt regelmäßig und kräftig).

Katze 3200 g Druck 12 mm Hg. Temperatur 37°. In je 100 ccm Blut befinden sich 0,2 mg Strophanthin.

Minuten	ccm		Minuten	ccm
1	13,0		14	12,5
2	13,0		15	12,5
3	11,5		16	12,5
4	12,2		17	12,2
5	11,5		18	12,0
6	12,0	Umschaltung	19	12,5
7	12,5		20	12,0
8	12,5		21	12,0
9	12,8		22	11,3
10	12,8		23	11,6
11	12,8		24	11,0
12	12,5		25	11,0
13	12,8			

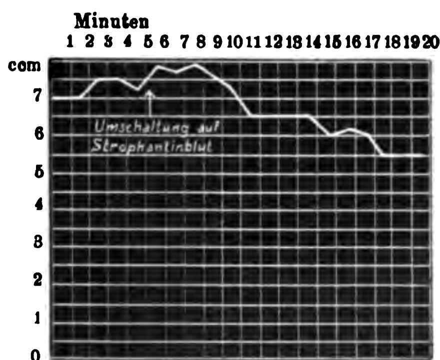


Fig. 1.

Da die Steigerung der Herzleistung eher eine Zunahme des Durchflusses hätte erwarten lassen, so ist eine geringfügige Verengerung der Kranzgefäße unter dem Einfluß des Giftes nicht auszuschließen. Deutlich nachweisbar ist diese Verengerung aber nicht.

Ganz anders gestalten sich Strömungsverhältnisse unter der Einwirkung des Digitoxin. Schon wenige Minuten nach der Umschaltung nimmt der Durchfluß plötzlich ab, sobald das gifthaltige Blut die Kanüle und Schlauchverbindung passiert hat und wirklich ins Herz gelangt. Während das Digitoxin die Kontraktionsstärke und meist auch die Frequenz der Herzschläge steigert, sinkt die Durchblutung des Herzens innerhalb weniger Minuten etwa auf die Hälfte des in der Normalperiode beobachteten Wertes. Da die Steigerung der Herzleistung nur im entgegengesetzten Sinne wirken könnte, kann dies nur auf einer Gefäßverengerung beruhen.

Es mag hier wieder als Beispiel ein Versuchsprotokoll folgen, in dem die pro Minute durchfließenden Mengen notiert sind.

Versuch III. Temperatur 36,5°. Druck 78 mm Hg.

Minuten	Durchfluß ccm	Pulshöhe	Frequenz	Bemerkungen
8	6,0	5	111	—
9	5,7	5	—	—
10	5,5	5	—	—
11	5,2	5	—	—
12	5,3	5	114	—
13	5,5	5	—	Umschaltung auf Digitoxinblut.
14	5,0	5	—	—
15	4,1	5	138	—
16	2,9	$5^1/_2$	—	—
17	2,8	6	156	—

Der Durchfluß sinkt in weiteren 8 Minuten auf 1,4 ccm pro Minute.

Man sieht, wie in der Normalperiode der Durchfluß nahezu konstant ist, dann aber mit dem Eintritt der Wirkung in 2—3 Minuten fast auf die Hälfte sinkt, während Pulsfrequenz und Pulsgröße steigen. Es handelt sich also um eine deutliche Gefäßverengerung.

Gibt man den Verlauf der Durchblutungsveränderungen in einem solchen Versuche in Kurvenform wieder, so spricht sich die Gefäßverengerung durch Digitoxin auch in jenen Fällen deutlich aus, in denen schon in der Normalperiode eine regelmäßig und allmähliche Abnahme des Durchflusses stattfindet; die Kurve erhält dann unmittelbar nach der Giftzufuhr einen Knick, indem ein plötzliches steiles Absinken die allmähliche Abnahme unterbricht. Die beigegebene Kurve (Figur 2) gibt ein Beispiel aus mehreren Versuchen.

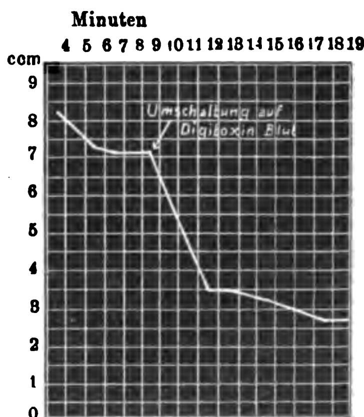


Fig. 2.

Die mitgeteilten Versuche über die Beeinflussung der Koronargefäße durch Digitaliskörper beweisen vorerst, daß nicht etwa eine

bessere Durchblutung des Langendorffschen Herzpräparates an den Veränderungen der Herztätigkeit durch diese Substanzen beteiligt sein kann: Die Steigerung der Herzleistung muß sonach als eine direkte Giftwirkung auf die motorischen Apparate gedeutet werden.

Der Vergleich von Strophanthin und Digitoxin zeigt ferner, daß sich auch in dem Verhalten der Kranzgefäße die energische peripherverengernde Wirkung des Digitoxin kundgibt, während eine solche bei einer ungefähr gleich starken Veränderung der Herzkontraktionen durch Strophanthin noch nicht deutlich nachweisbar ist.

Koffein und Theobromin.

Die Untersuchungen über die Koffeinwirkung am isolierten Warmblüterherzen haben recht widersprechende Ergebnisse geliefert. Sie stimmen nur in dem regelmäßigen Eintritt einer Beschleunigung der Herzschläge überein und beweisen damit den peripheren Angriffspunkt dieser Wirkung im Herzen selbst. Hedbom[1]) erhielt am Langendorffschen Herzpräparate neben der Frequenzsteigerung auch deutliche Vergrößerung der Amplituden der einzelnen Herzkontraktionen. Hingegen konnte Bock[2]) an dem in einem reduzierten Herzlungenkreislauf eingeschalteten Herzen nur Herabsetzung der Pulsvolumina durch Koffein konstatieren und bezieht dieselbe auf die bekannte starreerregende Muskelwirkung des Giftes, die eine verringerte diastolische Dehnbarkeit bedingt. Die Untersuchungen am im unversehrten Kreislauf schlagenden Herzen nehmen eine Mittelstellung ein. Cushny und van Naten[3]) verzeichneten den Umfang der Herzkontraktionen mit Hilfe des Myokardiographen von Roy und Adami und fanden das Pulsvolumen nur nach großen Koffeindosen herabgesetzt, meist aber trotz der bedeutenden Frequenzsteigerung unverändert. Zu ähnlichen Resultaten gelangte Santesson[4]) bei plethysmographischen Versuchen. Die Versuche stimmen also nur darin überein, daß die Leistung des Herzens in der Zeiteinheit in der Koffeinwirkung gesteigert sein kann; eine günstige Wirkung auf die Größe der einzelnen Herzkontraktionen ergibt aber nur der Versuch am künstlich durchbluteten Langendorffschen Herzpräparat.

---

1) K. Hedbom, Skandinav. Archiv f. Biologie. Bd. IX. S. 1. 1899.

2) J. Bock, dieses Archiv. Bd. XLIII. S. 367. 1900.

3) A. Cushny und van Naten, Archiv. internat. de Pharmakodynamie et de Therapie. Bd. IX. S. 169. 1901.

4) C. G. Santesson, Skandinav. Archiv f. Physiol. Bd. XII. S. 259. 1901.

Meine eigenen Versuche bestätigen dieses Resultat **Hedboms**; sie ergeben Steigerung der Pulsfrequenz und Vergrößerung des Pulsvolumens des einzelnen Herzschlags.

Hedbom fand nun gleichzeitig mit der Zunahme der Herzleistung auch eine bedeutende Vermehrung der durchfließenden Blutmenge nach Koffein. Wenn man bedenkt, daß die Bedingungen für den Blutlauf in den Kranzgefäßen des lebenden, im Kreislauf und in Verbindung mit dem Zentralnervensystem schlagenden Herzen jedenfalls weit kompliziertere sind als im überlebenden unter konstantem Druck durchbluteten Organ, so erscheint der Befund **Hedboms** geeignet den Widerspruch aufzuklären, der zwischen den Resultaten der beiden Versuchsreihen besteht. Ich konnte aber die Angabe, daß Koffein natr.-benzoic. die Durchblutungsgröße in den Koronargefäßen „oft sehr beträchtlich" steigert, nicht bestätigen. Die 8 gelungenen Versuche, in denen ich die Menge der zum Durchleitungsblute zugesetzten Doppelsalzes von 0,015 bis 0,06 auf 100 Blut variierte, ergaben folgende Resultate. In völlig einwandfreien Versuchen kann die Gefäßweite unter dem Einfluß des Koffeins völlig gleichbleiben. In einzelnen Versuchen fand sich aber auch eine deutliche, wenn auch geringe Beschleunigung des Blutstroms, z. B. von 4 auf 5 ccm oder von 7 auf 10 ccm in der Minute. Nach dem in der Einleitung Gesagten muß die Frage offen gelassen werden, ob diese Beschleunigung auf einer Gefäßerweiterung durch das Gift beruht oder auf die Beförderung des Blutstromes durch die gesteigerte Herztätigkeit zu beziehen ist.

Als Beispiel für das Gleichbleiben des Durchflusses geben wir folgende Kurve (Versuch V).

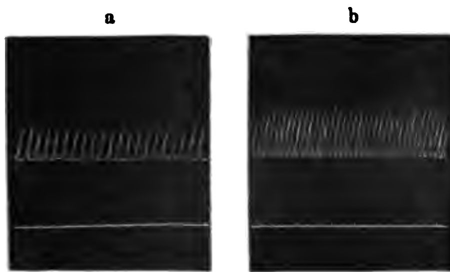


Fig. 3.

Die Untersuchung der Theobrominwirkung am isolierten Warmblüterherzen führt zu sehr ähnlichen Ergebnissen wie die des Koffeins.

Am reduzierten Herzlungenkreislauf hat Bock[1]) gezeigt, daß die Beschleunigung der Herzschläge nach Theobrominum natrio-salicylicum ganz wie nach Koffein unabhängig vom Zentralnervensystem eintritt und auf Erregung intrakardialer Apparate beruht. Trotz der mit jeder neuen Injektion weiter ansteigenden Pulsfrequenz sinkt aber der vom isolierten Herzen unterhaltene Blutdruck, und Bock schließt daraus auf eine fortschreitende Verringerung des Pulsvolumens nach Theobromin.

Im Gegensatz zu diesen Befunden ergibt aber der Versuch am Langendorffschen Herzpräparate für das Theobromin ganz wie für das Koffein eine ausgesprochene Steigerung der Leistung des einzelnen Pulses; nicht bloß die Frequenz, auch die Kontraktionshöhe der Pulse nimmt deutlich zu. Ich führe als Beleg hierfür Versuch VI an. Zur Anwendung kam Theobrominum purum in 0,05proz. Lösung im Blut. Die Wirkung auf das Pulsvolumen und die Frequenz ergibt sich aus dem Vergleich der Kurvenstücke in Fig. 4.



a vor, b 3 Min. nach Zusatz von Theobromin. purum. Die Zunahme der Pulshöhe und die Steigerung der Pulsfrequenz von 86 auf 123 ist deutlich.

Fig. 4. Theobrominversuch VI.

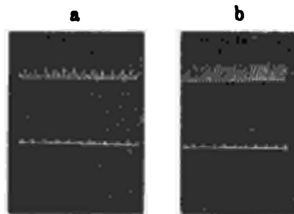
Zwei weitere Versuche mit Theobrominum purum verliefen in gleichem Sinne. Gegen die Beweiskraft der Versuche mit Theobrominum purum läßt sich nun noch der Einwand erheben, daß das Theobromin als schwache Base in freiem Zustand angewandt wurde, daß es demnach nach Art eines geringen Zusatzes von Natronlauge oder von kohlensaurem Natron und nicht in spezifischer Weise eingewirkt habe. Wir wissen aus älteren Versuchen Gaules[2]) am Froschherzen, sowie aus neueren Untersuchungen am künstlich durchbluteten Warmblüterherzen (E. Groß[3])), daß ein Zusatz von

1) J. Bock, a. a. O.

2) J. Gaule, Archiv f. Anal. u. Physiol. 1878. S. 291.

3) E. Groß, Pflügers Archiv. Bd. 99. S. 264. 1903.

Natronlauge, kohlensaurem oder doppelkohlensaurem Natron Verstärkung der Herzkontraktionen hervorruft, wahrscheinlich durch Bindung der bei der Herztätigkeit entstehenden Kohlensäure oder fixer sauerer Produkte, vielleicht aber auch durch direkte Herzwirkung dieser Alkalien. Auch wir haben uns schon vor dem Erscheinen der Arbeit von Groß von der Wirkung eines geringen Alkalizusatzes auf das Warmblüterherz überzeugt. Ich unterlasse es aber unsere Versuche hier näher anzuführen, da sie das gleiche Resultat ergeben haben wie die indessen mitgeteilten ausführlicheren Untersuchungen von Groß. Auch das Theobromin könnte somit nur als basische, säurebindende Substanz gewirkt haben, also in einer Form, in der es bei der natürlichen Resorption nie ins Blut gelangen kann. Da es neutral reagierende Theobrominsalze nicht gibt, so ließ ich, um diesen Einwand auszuschließen, in einem weiteren Versuche Theobromin-Lithium auf ein Herz einwirken, das schon in einer längeren Normalperiode ständig unter dem Einfluß eines gleichstarken Alkalizusatzes zum Blute stand; der gleiche Alkaleszenzgrad der beiden Zusätze war vorher titrimetrisch ermittelt worden. Auch unter diesen Bedingungen trat die gleiche Wirkung auf Frequenz und Kontraktionsstärke der Herzpulse ein, wie in den Versuchen mit Theobromin. purum. Zur Illustration diene Fig. 5 von Versuch VII.



a Herz unter Alkaliwirkung. b Herz 3 Min. nach Zufuhr einer gleich alkalischen Theobromin-Lithiumlösung. Man sieht die Zunahme der Kontraktionsgrößen und die Steigerung der Frequenz von 150 auf 192.

Fig. 5. Alkali-Theobrominversuch VII.

Die Durchblutungsgröße nimmt nach Theobromin zwar nicht in allen Versuchen, aber doch in der weitaus größeren Mehrzahl derselben nicht unbeträchtlich zu. Nur in einem sonst einwandfreien Versuch blieb sie aus. Als Beispiele für die Steigerung des Durchflusses führe ich das Protokoll zu Versuch VI an, von dem auch die oben reproduzierten Kurvenstücke stammen; auch durch die Kurve Fig. 6 von Versuch VII wird der Verlauf illustriert.

Versuch VI. Temperatur 37°. Druck 34 mm Hg.

Minuten	Durchfluß ccm	Pulshöhe	Frequenz	Bemerkungen
1	5,0	—	—	—
2	5,0	—	—	—
3	5,0	—	—	—
4	5,2	—	—	—
5	5,0	5	90	—
6	4,0	5	90	—
7	3,8	5	90	Umschaltung auf Theobrominblut
8	3,4	5	90	—
9	6,0	7	120	-
10	7,0	7	138	—
11	6,2	6	153	—
12	5,8	—	—	—
13	5,4	5	174	—
14	4,7	—	—	—
15	4,5	4	162	—
16	4,5	—	—	—
17	4,0	3	156	—

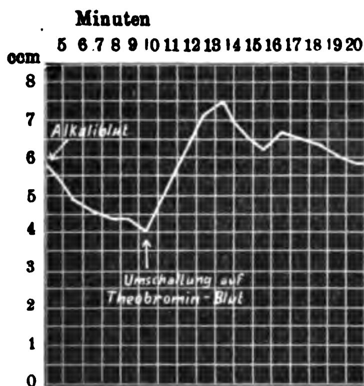


Fig. 6.

Meine Versuche mit Theobromin ergaben somit sehr ähnliche Verhältnisse, wie sie bei der Koffeinwirkung am überlebenden Herzen vorliegen. Wie Hedbom für das Koffein, so konnte ich für das Dimethylxanthin nachweisen, daß es die Kontraktionen des künstlich durchbluteten Warmblüterherzens beschleunigt, dieselben aber auch verstärkt und das Pulsvolum steigert. Die Zunahme der Blutversorgung des Herzens ist nach meinen Versuchen während der Theobrominwirkung aber jedenfalls weit deutlicher ausgesprochen als beim Koffein. Ob wir es dabei mit einer direkten Gefäßerweiterung durch das Mittel zu tun haben oder ob die Steigerung der Durchblutung auf dem sekundären Einfluß der frequenteren Herztätigkeit beruht, läßt

sich auch beim Theobromin nicht mit Sicherheit entscheiden. Vieles spricht aber für eine direkt gefäßerweiternde Wirkung. So fällt es z. B. im Protokolle zu Versuch IV auf, daß Frequenzsteigerung und Durchflußsteigerung durchaus nicht parallel gehen; das Maximum der Frequenzzunahme wird vielmehr erst zu einer Zeit erreicht, zu der der Durchfluß bereits wieder gesunken ist. Da wir nun ganz allgemein in zahlreichen Versuchen die Erfahrung gemacht haben, daß der Einfluß wechselnder Kontraktionsstärke auf die Durchblutung bei gleichbleibender Frequenz ein nur sehr geringer ist, so erscheint uns die Deutung unserer Theobrominversuche im Sinne einer direkten Gefäßerweiterung wahrscheinlicher. Beim Theobromin tritt dieselbe jedenfalls ungleich stärker hervor als beim Koffein.

Die am Warmblüterherzen beobachtete zweifellose Verstärkung der Herzkontraktion durch Theobromin ist geeignet klinische Erfahrungen zu begründen, die seit der Anwendung des Diuretin immer wieder auf einen günstigen Einfluß des Mittels auf die Herztätigkeit hinweisen. Auf Grund guter Beobachtungen über die Besserung des Pulses unter Diuretingebrauch hat A. Hoffmann [1]) wohl zuerst auf die Herzwirkung aufmerksam gemacht; seitdem haben die Kliniker nicht aufgehört, in dem Theobromin ein „Herztonikum“ zu sehen [2]). Die Ergebnisse am Langendorffschen Herzpräparate stimmen mit diesen Beobachtungen gut überein.

Die Verbesserung der Blutversorgung des Herzens durch Theobromin könnte ferner, wie schon Gottlieb [3]) hervorgehoben hat, die therapeutische Wirkung des Mittels bei Angina pectoris und verwandten Zuständen verständlich machen, auf die Askanazy [4]) zuerst hingewiesen hat. Eine peripher angreifende gefäßerweiternde Wirkung auf die Kranzgefäße würde die kurative und die prophylaktische Wirkung erklären, die Theobromin bei Gefäßkrämpfen im Koronargebiet (Angina pectoris vasomotoria) und in solchen Fällen von Arteriosklerose entfaltet, in denen das Herz im Anschluß an gesteigerte Ansprüche versagt, weil es aus den arteriosklerotisch verengten Kranzgefäßen zu wenig Blut für seinen Bedarf erhält. Auch

---

1) Aug. Hoffmann, dieses Archiv. Bd. XXVIII. S. 1. 1891.

2) Vergl. Pawinki, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. XXIV. S. 315, sowie auch Krehl, Die Erkrankungen des Herzmuskels, in Nothnagels spez. Pathol. u. Ther. S. 198. Wien 1901.

3) R. Gottlieb, Herzmittel und Vasomotorenmittel. Referat auf dem 19. Kongreß für innere Medizin. Berlin 1901.

4) Askanazy, Archiv für klinische Medizin. Bd. LVI. S. 209.

bei Gefäßkrämpfen in anderen Gebieten hat neuerdings Breuer[1]) gute Erfolge von Theobromin gesehen und auf Grund seiner sorgfältigen Beobachtungen darauf hingewiesen, daß das Theobromin als gefäßerweiterndes Mittel wirken dürfte.

Amylnitrit.

Die eben erörterten Gesichtspunkte forderten auch dazu auf, die Wirkungen des Amylnitrits auf den Koronarkreislauf zu untersuchen. Ähnlich wie bei der Wirksamkeit des Theobromin liegt es nahe, den therapeutischen Erfolg des Amylnitrits und anderer Nitrite in vielen Fällen von Angina pectoris vera darauf zurückzuführen, daß die Kranzgefäße etwa wie die Gefäßgebiete der Gesichtshaut und des Gehirns schon in den ersten Stadien der Amylnitritwirkung an der Gefäßerweiterung beteiligt wären, noch bevor sich im weiteren Verlaufe allgemeine Gefäßerschlaffung und Sinken des Blutdrucks einstellt. Unsere Versuche, die nur die periphere Wirkung des Mittels auf den Koronarkreislauf zum Gegenstande haben, können aber diese Frage nicht zur Entscheidung bringen. Denn, wie wir insbesondere durch die Untersuchungen von Filehne[2]) wissen, greift die gefäßerweiternde Wirkung kleinerer Amylnitritdosen sicherlich im Zentrum an und für therapeutische Gaben kommt wahrscheinlich nur diese Beeinflussung der zentralen Gefäßinnervation in Betracht. Erst bei der Einwirkung stärkerer Giftkonzentration im Blute setzt Amylnitrit auch den peripheren vom Zentralnervensystem unabhängigen Tonus der Gefäße herab[3]). Die periphere Gefäßerweiterung durch Amylnitrit ist nun auch an den Kranzgefäßen deutlich ausgesprochen und zwar stieg in unseren Versuchen der Durchfluß nach der Anwendung solcher Konzentrationen, die das Herz noch nicht stark schädigen. Immer rief aber in unseren Versuchen der zur Gefäßerweiterung hinreichende Giftzusatz von 0,2 Proz. nach längerem Stehen auch Methämoglobinbildung im Blute hervor. Zu therapeutischen Schlußfolgerungen hätte das Resultat nur berechtigt, wenn schon weit geringere, sonst unschädliche Konzentrationen gefäßerweiternd gewirkt hätten.

Zu den Versuchen benutzte ich eine mit Amylnitrit gesättigte physiologische Kochsalzlösung, die durch Zusatz von je 5 Tropfen Amylnitrit zu 100 ccm NaCl-Lösung und Umschütteln bereitet war.

---

1) R. Breuer, Münchener med. Wochenschr. 1902. S. 1604.

2) Filehne, Du Bois' Archiv. 1879. S. 386.

3) Lauder-Brunton, Berichte der sächs. Akad. d. Wissensch. 1869. — R. Kobert, dieses Archiv. Bd. XXII. S. 93.

Von dieser Lösung kamen 5 bis 40 ccm auf je 100 ccm Blutkochsalzmischung zur Durchleitung. Eine Giftkonzentration von 0,06 bis 0,2 Proz. Amylnitrit beeinflußt die Herzkontraktion noch nicht wesentlich, obgleich die Methämoglobinbildung bereits deutlich ausgesprochen ist. Diese bedeutende Resistenz des Herzens gegenüber dem Gifte steht mit den Angaben Lauder-Bruntons[1]) und mit den neueren Versuchen Bocks[2]) in Übereinstimmung; auch Bock fand, daß der Blutdruck im reduzierten Herzlungenkreislauf noch nicht absank, wenn auch die Braunfärbung des Blutes schon eingetreten war. Eine Dosis von 20 ccm gesättigter Amylnitrit-Kochsalzlösung auf 10 Blut, d. i. etwa 0,24 proz. Amylnitrit, ist eine für das Herz bereits nachweisbar toxische; die Kontraktionshöhe sinkt darnach, wie aus den abgebildeten Kurvenstücken hervorgeht, sogleich auf etwa die Hälfte, bessert sich aber nach einiger Zeit wieder und das Herz schlägt auch bei längerer Versuchsdauer ungestört fort; die Frequenz nimmt in diesen Versuchen (s. Versuchsprotokoll S. 81, Versuch VIII) nur wenig und nur vorübergehend ab, in anderen Fällen aber wird der Herzschlag stark verlangsamt. Noch stärkere Konzentrationen, von 0,4—0,5 Proz., führen nach wenigen Minuten zum Herzstillstand.

Die Beobachtung der Durchblutung in diesen Versuchen ergab nun, daß kleine Dosen noch keinen oder wenigstens keinen konstanten Einfluß auf die Gefäßweite der Kranzgefäße haben. Bei einer Konzentration von etwa 0,25 Proz. ist die durchfließende Blutmenge regelmäßig sehr bedeutend gesteigert, während die Herztätigkeit noch nicht stark geschädigt ist. Nach großen Gaben ist die Herztätigkeit dermaßen herabgesetzt, daß dadurch die Durchblutung im entgegengesetzten Sinne beeinflußt wird und infolgedessen gleich bleiben oder abnehmen kann.

Die Verhältnisse bei einer eben toxisch auf das Herz wirkenden Dosis werden durch das Protokoll und die Kurve zu Versuch VIII und die dazu gehörigen Kurvenstücke veranschaulicht.

Versuch VIII. Temperatur 36°. Druck 53.

Minuten	Durchfluß ccm	Pulshöhe	Frequenz	Bemerkungen
1	7,0	6	150	—
2	7,0	—	—	—
3	6,5	7	150	—
4	7,0	—	—	—
5	7,0	7	150	—
6	7,0	—	—	—

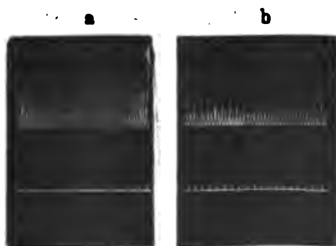
1) Lauder-Brunton, a. a. O.

2) J. Bock, dieses Archiv. Bd. XLI. S. 175.

Minuten	Durchfluß ccm	Pulshöhe	Frequenz	Bemerkungen
7	7,5	6	132	—
8	6,5	—	—	—
9	7,0	7	138	Umschaltung auf Amylnitritblut etwa 0,25 Proz.
10	7,0	3,5	120	—
11	8,0	3,5	114	—
12	9,0	3	120	—
13	8,5	4	144	—
14	9,5	4	138	—
15	10,0	—	—	—
16	10,7	4	164	—
17	10,5	—	—	—
18	10,5	—	—	—
19	10,5	—	—	—
20	10,5	3	176	—
21	10,5	—	—	—
22	10,5	—	—	—
23	10,5	—	—	—
24	10,0	—	—	—
25	10,0	—	—	—
26	10,0	—	—	—
27	11,0	—	—	—
28	12,0	4	96	—
29	12,0	—	—	—



Fig. 7. (Versuch VIII.)



a unmittelbar vor, b 4 Minuten nach Einleitung von etwa 0,25 Proz. Amylnitritblut. Man sieht die Abnahme der Pulshöhen.

Fig. 8. Amylnitritversuch (Versuch VIII).

Äther, Chloroform und Alkohol.

Von den im allgemeinen gefäßerweiternd wirkenden Substanzen der Alkohol- und Chloroformgruppe untersuchte ich zunächst den Einfluß des Äthers auf die Koronarzirkulation. Zur Anwendung kam eine mit Äther gesättigte physiologische Kochsalzlösung, die in den Versuchen in wechselnder Menge zum Durchleitungsblute zugesetzt wurde. In einer Konzentration von 0,13 Proz. (Verdünnung ca. 1 : 750) setzt der Äther die Konzentrationshöhe der Herzschläge nur vorübergehend herab; auch die doppelte Konzentration (0,266 Proz. ca. 1 : 376) ist noch nicht als schwer toxisch zu bezeichnen. Erst bei einer Konzentration von 0,399 Proz. (1 : 125) nehmen die Herzschläge rasch an Größe ab und das Herz steht in 5 Minuten still.

In derartig das Herz bereits schwer schädigender Dosis läßt sich auch beim Ather eine deutliche Gefäßerweiterung des Koronargebietes nachweisen. Wie aus dem Protokolle und der Kurve zu Versuch IX hervorgeht, steigt gleichzeitig mit der raschen Abnahme der Pulshöhe (vgl. die abgebildeten Kurvenstücke Fig. 10) der Durchfluß nach der Einwirkung einer etwa 0,4 Proz. Ather enthaltenden Blutmischung deutlich an.

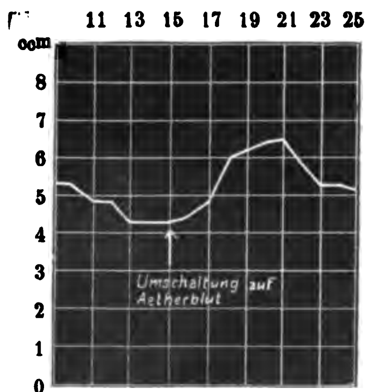
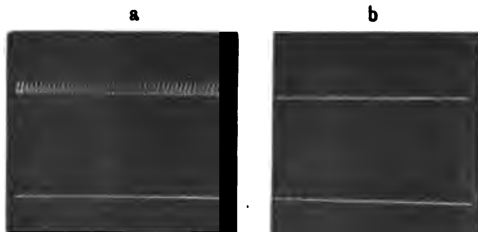


Fig. 9 (Versuch IX).



a vor, b 4 Min. nach Einleitung von Ätherblut. Starke Abnahme der Kontraktionen.
Fig. 10. Atherversuch (Versuch IX).

Versuch IX. Druck 18 mm. Temperatur 37 °. Veränderung des Durchflusses auf 0,4 Proz. Äther.

Minuten	Durchfluß ccm	Bemerkungen	Minuten	Durchfluß ccm	Bemerkungen
1	7,2	Normalblut	14	4,1	Normalblut
2	7,4	„	15	4,1	„
3	7,2	„	16	4,2	Umgeschaltet auf Ätherblut.
4	6,9	„	17	4,8	Kontraktionshöhe nimmt rasch ab.
5	6,8	„	18	6,0	—
6	6,8	„	19	6,2	—
7	6,4	„	20	6,3	Herz steht still.
8	6,0	„	21	6,3	—
9	5,4	„	22	5,9	—
10	5,3	„	23	5,2	—
11	4,7	„	24	5,2	—
12	4,7	„	25	5,0	—
13	4,2	„	26	4,0	—

Im Gegensatz zum Amylnitrit erweitert demnach der Äther die Herzgefäße erst in einer Konzentration, die das Herz bereits schwer schädigt.

Noch mehr tritt beim Chloroform eine eventuelle periphere Gefäßerweiterung gegenüber der heftigen Giftwirkung auf die motorischen Apparate des Herzens zurück. Noch 0,084 Proz. (1 : 1190) Chloroform erzeugt am künstlich durchbluteten Warmblüterherzen nach einer Minute Herzstillstand, noch 0,056 Proz. (1 : 1786) setzt die Kontraktionshöhe rasch und energisch herab. Ein Vergleich der Äther und Chloroformwirkung am Langendorffschen Herzpräparate zeigt somit ähnliche Verhältnisse, wie sie Bock [1]) am isolierten Herzlungenkreislauf festgestellt hat. Auch in bezug auf die erstaunliche Resistenz des Warmblüterherzens gegenüber Äthylalkohol stimmen unsere Befunde mit denen Bocks überein. Noch unter dem Einfluß 2 proz. alkoholischer Durchleitungsflüssigkeit schlug das Herz kräftig fort. Wir beabsichtigen diese Beobachtungen an anderer Stelle kurz mitzuteilen. Hier seien diese Versuche nur angeführt, um zu erwähnen, daß weder in den Chloroform- noch in den Alkoholversuchen eine Erweiterung der Kranzgefäße nachweisbar war.

1) Bock, dieses Archiv. Bd. XLI. S. 158.

VI.

Aus dem pharmakologischen Institut zu Heidelberg.

Vergleichende Untersuchungen über die kumulative Wirkung der Digitaliskörper.

Von

Dr. Albert Fraenkel (Badenweiler).

(Mit 6 Abbildungen im Text.)

Der Tierversuch hat den Mechanismus klargelegt, durch den Digitalis die Stauungserscheinungen in so vielen Fällen von Kreislaufsstörung zu beseitigen vermag. Dabei konnte sich die experimentelle Analyse der Digitaliswirkung nur auf das Studium der akuten Vergiftung stützen; denn nur wenn alle Veränderungen, in kurzen Zeitraum zusammengedrängt, sich rasch bis zu einer Höhe entwickeln, in der sie den messenden Methoden der Physiologie zugänglich sind, war es natürlich möglich, die einzelnen Wirkungen auf die verschiedenen Faktoren des Kreislaufs auseinander zu halten, die Beziehungen der gesteigerten Herzarbeit und der gleichzeitigen Gefäßwirkungen zur Blutdrucksteigerung festzustellen und die Bedeutung der begleitenden Veränderungen der Pulsfrequenz aufzuklären. Doch bedarf der akute Vergiftungsversuch einer Ergänzung durch das Studium der Veränderungen, welche kleine und nicht akut vergiftende Gaben an gesunden und kranken Tieren hervorrufen. Denn über den Verlauf der ersten Kreislaufssymptome sowie über die Möglichkeit, den therapeutisch verwertbaren ersten Grad der Wirkung längere Zeit hindurch festzuhalten, gibt nicht die Einverleibung einmaliger großer, sondern die wiederholte Anwendung kleiner Gaben Aufschluß.

Von diesen klinisch wichtigen Gesichtspunkten aus, wurden die folgenden Versuche unternommen. Vor allem war es dabei die Aufgabe, Eintritt und Verlauf der ersten Erscheinungen am Zirkulationsapparat zu beobachten und diese mit dem Allgemeinbefinden der Versuchstiere und insbesondere mit dem zeitlichen Auftreten von toxischen Nebenwirkungen zusammenzuhalten.

Als die ersten Symptome der Digitaliswirkung am Kreislaufe kennen wir die Blutdrucksteigerung und die sie begleitende Pulsver-

langsamung. Von diesen beiden Kardinalsymptomen ist aber nur das eine, die Veränderung der Pulsfrequenz, ohne Schädigung der Versuchstiere einer länger dauernden Beobachtung zugänglich. Die Steigerung der Herzarbeit, die als das therapeutisch entscheidende Moment das größte Interesse beanspruchen würde, kann am intakten Tier nicht gemessen werden und ebenso stellen sich dem Versuche, etwa in wochenlanger Beobachtung die Blutdrucksteigerung verfolgen zu wollen, unüberwindliche Schwierigkeiten entgegen. Hingegen kann die Beobachtung der Pulsfrequenz im gewissem Sinne die Beobachtung der anderen Kreislaufsfaktoren ersetzen, da sie einen sicheren Gradmesser für die Veränderung der Kreislaufsverhältnisse durch Digitaliskörper abgibt. Wir wissen, daß das isolierte Warmblüterherz im Gegensatz zum Froschherzen durch die Digitaliskörper nicht direkt verlangsamt wird [1]). Die Pulsverlangsamung in den ersten Stadien der Digitaliswirkung am Warmblüter ist also nur durch den Erregungszustand des Vaguszentrums bedingt und dieser wird bekanntlich von der Blutdruckhöhe beherrscht. Wir sehen deshalb in der Pulsverlang- eine Regulationseinrichtung, welche den blutdrucksteigernden Einflüssen im Beginn und auf der Höhe der Digitaliswirkung entgegenarbeitet. Erst wenn die Grenzen der therapeutisch verwertbaren Wirkung überschritten sind, versagt diese Gegenwirkung, das Herz folgt dann dem hemmenden Zügel des Vagus nicht mehr und der Puls wird äußerst frequent. Wir haben daher das Recht, aus dem Eintritt und aus der Stärke der Pulsverlangsamung auf das Bestehen einer Digitaliswirkung und auf den Grad derselben zu schließen.

In den folgenden Versuchen, die an gesunden Katzen ausgeführt wurden, ist somit das Verhalten der Pulsfrequenz als Gradmesser der Kreislaufswirkung benutzt. Gleichzeitig mit der Pulsverlangsamung war bei allen Versuchstieren auch eine zweifellose Verstärkung des Herzspitzenstoßes gegenüber der Norm zu fühlen; im therapeutisch in Betracht kommenden ersten Stadium ist diese Wirkung nach kleinen Gaben der Digitaliskörper eine sehr eklatante, aber einer einwandsfreien quantitativen Messung ist diese Veränderung nicht zugänglich.

Auch die Pulsfrequenz kann an den Versuchstieren durch einfache Palpation nicht mit genügender Sicherheit festgestellt werden. Schon im normalen Zustand ist die Frequenz der Herzschläge von Kaninchen, Katzen und selbst Hunden eine so hohe, daß eine genaue Zählung mit der Hand schwierig ist; wenn der Puls in der

1) Vergl. die vorangehende Mitteilung von R. Gottlieb und R. Magnus.

Digitaliswirkung unregelmäßig wird, ist die Zählung erst recht unmöglich. Speziell für Katzen, die ich als Versuchstiere benutzte, habe ich mich durch einige Versuchsreihen überzeugen können, daß bei der normal hohen Pulsfrequenz der Tiere — 200 bis 250 Pulse in der Minute — durch den tastenden Finger stets nur ungenaue und meist zu niedrige Frequenzen ermittelt werden. Angaben, die auf einfacher Zählung durch Palpation beruhen, verdienen daher nicht viel Vertrauen. Nach einigen Vorversuchen bediente ich mich deshalb zur Pulszählung ausschließlich des Kardiographen. Es gelingt nach einiger Übung bei Katzen, die an das Laboratorium bereits gewöhnt sind, ganz leicht, die Tiere mit der linken Hand in bequemer Seitenlage so festzuhalten, daß der mit der rechten Hand auf die Gegend des deutlichen Herzspitzenstoßes aufgesetzte Kardiograph die Pulse deutlich auf dem Kymographion verzeichnet. Registriert man gleichzeitig mit einem Zeitschreiber die Sekunden, so können die Herzschläge während mehrerer Perioden einer kardiographischen Kurve genau ausgezählt werden. Das Tier kommt dabei nicht in eine unbequeme Lage und sträubt sich nicht, so daß die Pulsfrequenz nicht etwa wie beim Aufbinden durch die Erregung des Tieres verändert wird. Es gelingt so in der Tat, verläßliche Normalwerte zu bekommen. Einzelne widerspenstige Tiere müssen ausgeschaltet werden.

Mit der beschriebenen Methode sind die Pulszahlen in den wochenlangen Versuchen ermittelt, die ich mit Digitoxin Merck, Digitalinum verum von Böhringer & Söhne, Strophanthin Merck und Strophanthin Böhringer anstellte. Die Substanzen wurden subkutan injiziert; die Giftlösungen kamen dabei in solcher Verdünnung zur Anwendung, daß auch das Digitoxin die Versuche nicht durch lokale Reizwirkung stören konnte.

Verfolgt man nach einer wirksamen Dosis dieser zur Gruppe des Digitalins gehörigen Substanzen das Verhalten der Pulsfrequenz durch längere Zeit, so fällt vor allem die Dauer der Nachwirkung auf. Ist die Pulsverlangsamung und Verstärkung der Herztätigkeit einmal eingetreten, so wird sie tagelang festgehalten, vorausgesetzt, daß die Dosis nicht eine derart toxische war, daß sich an die Pulsverlangsamung alsbald schwere Vergiftungserscheinungen anschließen. Werden ferner kleine Gaben, die als Einzeldosen noch durchaus ohne Wirkung auf die Pulsfrequenz bleiben, täglich fortgegeben, so tritt die Pulsverlangsamung nach einer je nach der Gabengröße wechselnden Zeit ein und nimmt allmählich zu. Der Digitaliskörper wird also durch „Kumulierung“ wirksam. Es war nun für jedes einzelne Präparat zu untersuchen, inwieweit es möglich ist, eine

solche Kreislaufswirkung am gesunden Tier bei täglich gleichbleibenden Gaben innerhalb der therapeutisch verwertbaren Grenzen festzuhalten, oder nach welcher Zeit bei der betreffenden Dosis allmählich Vergiftung entsteht. Weiter war darauf zu achten, ob nicht andererseits die anfangs wirksamen Gaben allmählich unwirksam werden, also Gewöhnung an das Mittel eintritt. Die Beobachtungen zeigten, daß selbst in monatelangen Versuchen nichts zu sehen war, was auf eine Angewöhnung hindeutete, daß sich aber bei allen untersuchten Substanzen eine Dosis ermitteln ließ, bei der die Kreislaufswirkung wochenlang ohne Nebenerscheinungen anhielt und die Tiere sonst normal blieben, ein Resultat, das den Erfahrungen mit fortgesetzter Anwendung kleiner Digitalisgaben am Menschen entspricht. Gingen wir hingegen in unseren Versuchen nur um ein weniges über die geeignete tägliche Dosis hinaus, so blieben nur die ersten Gaben noch innerhalb der Grenzen therapeutischen Effektes; bei fortgesetzter Darreichung verlangsamt sich der Puls mehr und mehr, wird unregelmäßig und endlich treten im Anschluß an eine Injektion die ersten Erscheinungen der Vergiftung, Salivation und Erbrechen ein. Die Tiere verweigern die Nahrung und werden krank. Die kumulative Wirkung ist zur Geltung gekommen.

Wir kennen diese ärztlicherseits gefürchteten Erscheinungen vom Menschen her. Dennoch glauben wir, daß das experimentelle Studium der kumulativen Digitaliswirkung an gesunden Tieren genug des Interesses bietet. Von den zufälligen Beobachtungen am Menschen hat der planmäßig angelegte Tierversuch vor allem voraus, daß er das Gesetzmäßige in den Erscheinungen der Kumulierung hervortreten läßt. An dem gleichmäßigen Tiermaterial fallen die Verschiedenheiten der individuellen Disposition fort, dann aber können die Kreislaufsveränderungen an gesunden Tieren nur auf die angewandte Substanz bezogen werden, während man es bei der Anwendung der Digitalis in pathologischen Fällen mit ungleich komplizierteren Bedingungen zu tun hat. Das Studium der kumulativen Wirkung unter möglichst einfachen und planmäßig abgestuften Bedingungen der Darreichung kann deshalb als Grundlage zur Beurteilung der verwickelteren Verhältnisse am Menschen dienen.

Weiter ergibt sich die Aufgabe, die einzelnen reinen Digitaliskörper in bezug auf die Zeit des Eintritts und die Dauer ihrer Wirkung sowie in bezug auf ihre kumulativen Eigenschaften untereinander zu vergleichen. Aus einem derartigen Vergleiche an einem gleichmäßigen Beobachtungsmaterial können sich spezielle Indikationen für die Anwendung der einzelnen reinen Körper ergeben. Von be-

sonderem Interesse ist es ferner, schwerlösliche Substanzen wie das Digitoxin, mit den leicht wasserlöslichen Strophanthinen in Bezug auf die Schnelligkeit und Dauer der Wirkung zu vergleichen, um über den Anteil der Resorptions- und Ausscheidungsgeschwindigkeit an den Erscheinungen ein Urteil zu gewinnen.

Es liegen bisher nur wenige und gelegentliche Untersuchungen in der angedeuteten Richtung vor. Nur eine Arbeit von v. d. Heide[1]) unter der Leitung von Stokvis ist von ähnlichen Gesichtspunkten ausgegangen. Der Wert dieser älteren Untersuchung wird aber dadurch beeinträchtigt, daß nur ein unreines „Digitalin" neben Helleborein zur Anwendung kam. Die Versuche v. d. Heides mit diesem Digitalinextrakt können wir aber auch deshalb nicht zum Vergleich mit unseren Versuchen heranziehen, weil vielfach am gleichen Tiere mit der Darreichung per os und der subkutanen Injektion abgewechselt wurde, die Wirkung bei den beiden Wegen der Zufuhr aber eine durchaus verschiedene ist. Die Helleboreinversuche stimmen im wesentlichen mit den von uns gewonnenen Ergebnissen überein; nur von der Angewöhnung, die v. d. Heide konstatiert haben will, konnten wir in unseren ungleich längeren Versuchsreihen mit den genannten Substanzen nichts bemerken.

Versuche mit Digitoxin.

Das in Wasser so gut wie unlösliche Digitoxin. puriss. cryst. Merck wurde in Alkohol gelöst und die alkoholische Stammlösung für die einzelnen Versuchsreihen in entsprechender Weise mit Wasser verdünnt.

Bei Digitoxin tritt der kumulative Charakter der Digitaliswirkung wohl am deutlichsten hervor. Nicht bloß bei der Darreichung per os, auch nach subkutaner Injektion dauert es immer einige Zeit ehe die Gabe ihre Wirkung entfaltet. Das gilt auch für Dosen, die schon Nebenerscheinungen hervorrufen; auch da stellt sich das Erbrechen, das erste und regelmäßige Zeichen dafür, daß eine toxische Gabe im Blute zirkuliert, niemals vor Ablauf von etwa einer Stunde ein. Zu den giftempfindlichen Apparaten des Herzens dringt aber das Digitoxin offenbar noch weit langsamer vor, denn die fühlbare Verstärkung der Herztätigkeit und die meßbare Pulsverlangsamung treten nach „therapeutischen" und selbst nach bereits toxischen Gaben nicht vor 24 Stunden auf. Nur nach mehrfach letalen Dosen wird die Herzwirkung rascher manifest und zwar desto schneller, je mehr Digitoxin auf einmal in die Zirkulation gerät; Gaben von z. B. 0,5 mg pro kg Katze töten schon nach

1) Dieses Archiv. Bd. XIX. S. 127. 1885.

6—12 Stunden unter enormer Pulsverlangsamung [1]). Ich führe zur Illustration des verzögerten Eintritts der Kreislaufswirkung nach einer einmaligen etwa minimal-letalen Digitoxindosis von 0,08 mg pro kg das beistehende Diagramm vor und füge demselben einige Stichproben aus den kardiographischen Kurven bei, aus denen die Pulsfrequenz ausgezählt wurde.

Diagramm Versuch 18 (4. Febr. 1903): Wirkung einer Einzeldosis Digitoxin 0,08 mg pro kg. Pulsverlangsamung am 3. Tage nach der Injektion, Tod am 10. Tage.

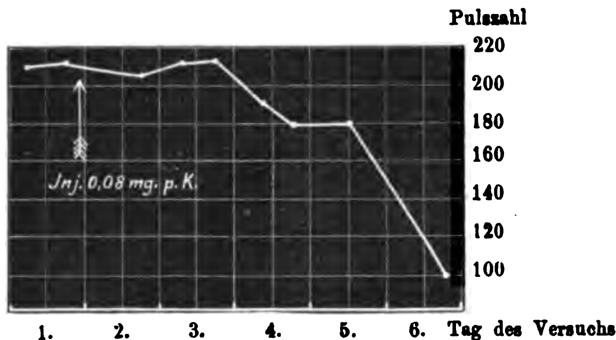


Fig. 1.

Kardiographische Kurven zu Versuch 18.

Normal = 216 Pulse pro Min.

Vor der Injektion.



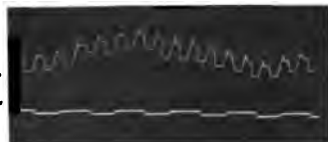
210 Pulse pro Min.

2. Tag nach der Injektion.



162 Pulse pro Min.

60 Stdn. nach der Injektion.



156 Pulse pro Min.

4. Tag nach der Injektion.



96 Pulse pro Min.

5. Tag nach der Injektion.



Fig. 2.

1) Vergl. Koppe, dieses Archiv. Bd. XII. S. 274.

Wie den verzögerten Eintritt der Pulsverlangsamung, zeigt der angeführte Versuch auch die zweite charakteristische Eigentümlichkeit der Digitoxinvergiftung, die lange Nachwirkung einer einmaligen toxischen Gabe. Es dauerte 60 Stunden, bis die Pulswirkung nach der subkutanen Injektion eintrat, dann aber blieb dieselbe 7 Tage lang bestehen bis zum Tode des Tieres, das unter kolossaler Pulsverlangsamung einging. Ist also das Digitoxin einmal in toxischer Konzentration ins Blut gelangt, so wird zwar die Wirkung nur langsam manifest, aber sie wird dann auch lange festgehalten, um entweder bei letalem Ausgang sich bis zum Tode zu vertiefen oder auch vor dem Ende ungemein frequenten und irregulären Pulsen Platz zu machen. Erfolgt nach einer einmaligen wirksamen Dosis Erholung, so kehrt die Pulsfrequenz dementsprechend auch nur langsam zur Norm zurück. Das Digitoxin, wenn es einmal ins Herz aufgenommen ist und daselbst seine Wirkung entfaltet, wird offenbar nur sehr langsam wieder vom Herzen abgegeben oder anderweitig unschädlich gemacht.

Für die Intensität der sich entwickelnden Symptome kommt es nun keineswegs allein darauf an, welche Menge des Giftes während der betreffenden Zeit im Blute kreist, sondern der Effekt hängt auch sehr wesentlich von der zeitlichen Verteilung der Dosis ab. Obgleich also die Wirkung weder in dem einen noch im anderen Falle sogleich manifest wird, kann die gleiche Menge, auf einmal gegeben, nach einigen Tagen zum Tode führen, aber in zwei Gaben, mit einem Intervall von 24 Stunden verteilt, ohne Vergiftungserscheinungen ertragen werden. Die endliche Wirkung hängt demnach von den Verteilungs- und Ausscheidungsverhältnissen während der Latenzzeit ab, vielleicht davon, wie stark sich die giftempfindlichen Elemente im Herzen während der Latenzzeit der Wirkung mit dem Gifte gleichsam beladen. So erklärt es sich, daß die gleiche Digitoxinmenge von 0,08 mg pro kg, die im oben angeführten Versuche tödlich gewirkt hat, auf zwei Injektionen, an zwei aufeinander folgenden Tagen verteilt, nur Pulsverlangsamung, aber keine Vergiftung hervorrief. Dies zeigt der folgende Versuch 20.

Versuch 20. 17. Februar 1903.

2 mal 0,04 mg pro kg Digitoxin. Katze 3600 g Gewicht.

17. Februar 1903	225 Pulse.	Injektion von 0,04 mg pro kg.
18. " "	180 "	2. Injektion von 0,04 mg pro kg.
19. " "	174 "	Keinerlei Nebenwirkungen. Katze frißt, ist munter.
20. " "	165 "	
21. " "	164 "	

22. Februar 1903	198 Pulse.	Gewicht 3780 g.	
24. " "	204 "		
27. " "	204 "	Bleibt gesund.	

Die Pulsverlangsamung nach den „therapeutischen" Dosen in diesem Versuch hielt sonach 4 Tage lang an; trotz dauernder Herzwirkung zeigte das Tier dabei keinerlei Vergiftungssymptome und nahm an Gewicht zu.

Auch noch kleinere Gaben haben eine Nachwirkung. Gibt man endlich so kleine Dosen täglich fort, daß jede Gabe als Einzeldosis gereicht, an und für sich noch unwirksam wäre, so summieren sich diese Nachwirkungen und allmählich tritt die Pulsverlangsamung ein. Es scheint sogar, daß man mit Digitoxin überhaupt nur dann toxische Nebenwirkungen vermeiden kann, wenn die Pulsverlangsamung durch Summierung mehrerer als Einzeldosen noch nicht wirksamer Gaben zustande kommt. Wenigstens ist es mir bei Anwendung einer einmaligen Digitoxindosis, bei der das Tier im übrigen gesund geblieben wäre, niemals gelungen, eine deutliche Herzwirkung zu erzielen. Für die Einzeldosis liegt eben infolge der starken Nachwirkung die Dosis toxica zu nahe der eben wirksamen Dosis und so gelingt es leichter durch eine Reihe kleinerer Gaben die gewünschte Wirkung hervorzurufen als durch eine einmalige Gabe. Injiziert man z. B. 0,02 mg pro kg täglich wie in dem folgenden Versuche 40 (S. 91), so führen diese kleinen Gaben erst am 5. Tage zu deutlicher Pulsverlangsamung; ist aber ihre Wirkung einmal durch Kumulierung eingetreten, so dauert sie ebenso wie die Nachwirkung der Einzeldosen fort, wenn nun auch zwei Tage lang die weitere Zufuhr unterbleibt. Eine weitere Anhäufung, welche die tägliche „therapeutische" Dosis zu einer toxischen werden ließe, fand in diesem Versuche nicht so bald statt; die Verstärkung und Verlangsamung der Herzschläge konnte vielmehr 3 Wochen lang mit der täglichen Gabe von 0,02 mg festgehalten werden, ohne daß Vergiftungserscheinungen aufgetreten wären.

Versuche wie der auf S. 92 wiedergegebene sind analog der fortgesetzten Darreichung kleiner Digitalisgaben am Menschen, wie sie von Naunyn[1]), Groedel[2]), Kussmaul[3]) u. a. empfohlen wurde. Der Versuch zeigt, daß man auch von dem sehr stark kumulativ wirkenden Digitoxin eine tägliche Gabe ermitteln kann, durch die

1) Naunyn, Therapie der Gegenwart. 1899.
2) Groedel, Verhandl. d. 17. Kongr. f. inn. Med. Karlsbad 1899.
3) Kußmaul, Therapie der Gegenwart. 1900.

Versuch 40. 11. Februar 1902.

Katze 1500 g. 0,02 mg pro kg Digitoxin täglich.

11.	Februar	230	Pulse	Injekt. a. m.	
12.	„	230	„	„ „	
13.	„	230	„	„ „	
14.	„	230	„	„ „	
15.	„	200	„	„ „	
16.	„	160	„	„ „	
17.	„	160	„	Injektion	Tier v. gewohnter Freßlust, munter.
18.	„	160	„	ausgesetzt.	
19.	„	160	„	Injekt. a. m.	
20.	„	160	„	„ „	
21.	„	150	„	„ „	
22.	„	?	„	„ „	
23.	„	?	„	„ „	
24.	„	?	„	„ p. m.	
25.	„	160	„	„ a. m.	1 mal Erbrechen.
26.	„	150	„	„ „	
27.	„	150	„	„ „	
28.	„	172	„	„ „	
1.	März	170	„	„ „	Kein Erbrechen mehr, Tier bleibt gesund.
2.	„	160	„	„ „	
3.	„	150	„	„ „	
4.	„	180	„	„ „	
5.	„	160	„	„ „	
6.	„	160	„	„ „	

sich einige Wochen hindurch eine dauernde Kreislaufswirkung ohne Nebenerscheinungen erzielen läßt. Doch ist es gerade beim Digitoxin sehr schwer, bei längerer Versuchsdauer eine gefährliche Kumulierung zu vermeiden. Wie nahe man z. B. im vorher angeführten Versuch bei der fortgesetzten Zufuhr von kleinen, erst nach der fünften Dosis wirksamen Gaben bereits der Gefahr einer toxischen Anhäufung steht, wird u. a. dadurch erwiesen, daß es in diesem Falle genügte, die Zwischenzeit zwischen den zwei Injektionen an zwei aufeinander folgenden Tagen nicht wie sonst, zu 24 Stunden, sondern einmal zu 14 Stunden zu bemessen, um alsbald als erstes Symptom vorübergehender Vergiftung Erbrechen auszulösen.

Wählt man die täglichen Gaben ein wenig größer, so machen sich schon nach wenigen Tagen neben der Pulsverlangsamung und Verstärkung der Herzaktion auch toxische Nebenwirkungen geltend. Als Beleg führe ich einen Versuch mit der täglichen Dosis von 0,03 mg pro kg an, in dem die Pulsverlangsamung entsprechend rascher, schon nach 2 Injektionen, deutlich war, aber im Gegensatz zu dem vorangehenden Versuch mit 0,02 mg schon nach der dritten Injektion

Erbrechen eintrat und das Tier bei der weiteren täglichen Zuführung der Dosis schwer erkrankte.

Versuch 9. 9. Dezember 1902.

1. Tägliche Injektion von 0,03 mg pro kg Digitoxin.

9. Dezember	225 Pulse.		Gewicht der Katze 2450 g.
10. „	210 „		
11. „	156 „		Nach der 2. Injekt. am 3. Tage Verlangsamg. u. deutl. verstärkte Herzaktion, im Anschl. an die Injektion dieses Tages tritt Erbrechen ein.
12. „	144 „		Irregulärer Puls.
13. „	156 „		Verminderte Freßlust.
14. „	144 „		Gewicht auf 2100 g gesunken, frißt nicht mehr.
15. „	168 „		
16. „	156 „		
18. „	168 „		Katze sehr krank, Versuch abgebrochen.

Die in dem Versuche angewandte Dosis liegt dabei als Einzeldosis noch weit unter der toxischen Grenze. Dennoch tritt die Kumulierung verhältnismäßig rasch ein. Je größer bei täglicher Zufuhr die Gaben sind und je rascher sie sich folgen, desto schneller geht die therapeutische Wirkung in eine toxische über. Die Resultate des Tierexperiments stehen somit auch hier in völliger Übereinstimmung mit den Erfahrungen am Menschen. Die Gesetzmäßigkeit dieser Erscheinungen tritt an dem gleichmäßigen Tiermaterial so deutlich hervor, daß es sich gleichsam quantitativ verfolgen läßt, wie ein Überschreiten der zulässigen Dosis nach oben in wachsender Schnelligkeit zu toxischen Erscheinungen und zum Tode führt. Das Gesagte wird durch eine Tabelle belegt, in der ich die Wirkungen täglicher Digitoxingaben zusammenstelle.

Tabelle: Wirkung täglicher Digitoxingaben.

Versuch	Digitoxin gegeben p. K.	Nach wieviel Tagen Pulsverlangsamung?	Nach wieviel Gaben Erbrechen?	Nach wieviel Gaben krank?	Bemerkungen
40	22 × 0,02	5	nicht	nicht	bleibt gesund.
9	9 × 0,03	2	3	9	abgebrochen, als Tier schwer krank.
20	2 × 0,04	2	nicht	nicht	bleibt gesund.
44	16 × 0,04	4	6	6	Tod nach 16 Gaben.
11	5 × 0,041	3	5	5	nach 5 Gaben abgebrochen, schw. krank.
8	7 × 0,05	3—4	3—4	4	Tod nach 7 Gaben.
10	7 × 0,087	1	2	3	Tod nach 7 Gaben.

Versuche mit Digitalinum verum.

Auch das Digitalinum verum (Böhringer und Söhne) wurde in alkoholischer Lösung angewandt, die alkoholischen Stammlösungen vor dem Gebrauche mit Wasser verdünnt.

Das Digitalin scheint rascher als Digitoxin zu den giftempfindlichen Apparaten im Herzen vorzudringen. Nach einer einmaligen, etwa minimal-letalen Dosis von 0,48 mg pro kg ist zwar die Pulsverlangsamung in den ersten 24 Stunden noch nicht nachweisbar, sie wird aber jedenfalls nach weniger als 48 Stunden manifest. Ist die Wirkung auf den Puls einmal erreicht, so wird sie nach Digitalin ebenso lange festgehalten, als nach Digitoxin. Beides wird durch nebenstehenden Versuch 15 gut illustriert.

Das Diagramm zeigt, wie sich die Pulsverlangsamung nach ihrem Eintritt noch 3 Tage lang vertieft bis auf die Hälfte der Normalfrequenz; allmählich nimmt die Pulszahl dann wieder zu, bleibt aber noch zwei Tage unter der Norm, während das Tier krank wird und endlich unter Pulsbeschleunigung zugrunde geht. In bezug auf die Nachwirkung ungefähr physiologisch gleichwertiger Gaben besteht also jedenfalls kein wesentlicher Unterschied zwischen beiden Präparaten. Auch sonst gilt von den kumulativen Eigenschaften des Digitalin im wesentlichen das beim Digitoxin Gesagte. Auch hier werden kleine Dosen, die als Einzelgaben gereicht noch unwirksam wären, bei der fortgesetzten Darreichung wirksam und wirksame Gaben werden bei täglicher Zufuhr toxisch. Doch zeigt das Digitalin bei täglicher Einverleibung insofern einen Unterschied, als es in solchen Reihenversuchen mit Digitalinum verum weit leichter als mit Digitoxin gelingt das therapeutisch verwertbare stadium der Herzwirkung festzuhalten, ohne daß die Tiere erbrechen oder krank werden. Ich verfüge über zwei derartige Versuche von langer Dauer. In dem einen (Versuch 42) erhielt eine Katze innerhalb 25 Tagen 23 Gaben von 0,11 mg pro kg Digital. verum; nach der neunten Gabe trat durch Kumulierung Pulsverlangsamung ein, allmählich ging die Pulszahl bis 100 herab und diese Verlangsamung und Verstärkung der Herzaktion konnte noch wochenlang festgehalten werden, ohne daß Nebenerscheinungen auftraten. Noch eklatanter ist der zweite Fall, in dem das Versuchstier vom 1. November 1902 bis zum 31. Januar 1903, also 92 Tage lang, täglich 0,2 mg pro kg seines Anfangsgewichts erhielt und trotz dauernder und beträchtlicher Pulsverlangsamung von anderweitigen Vergiftungssymptomen frei blieb. Während der ganzen Zeit trat niemals Erbrechen auf, die Freßlust war nicht gestört, das Körpergewicht der

Versuch 15. 26. Januar 1903. Wirkung einer einmaligen Dosis Digitalinum verum.

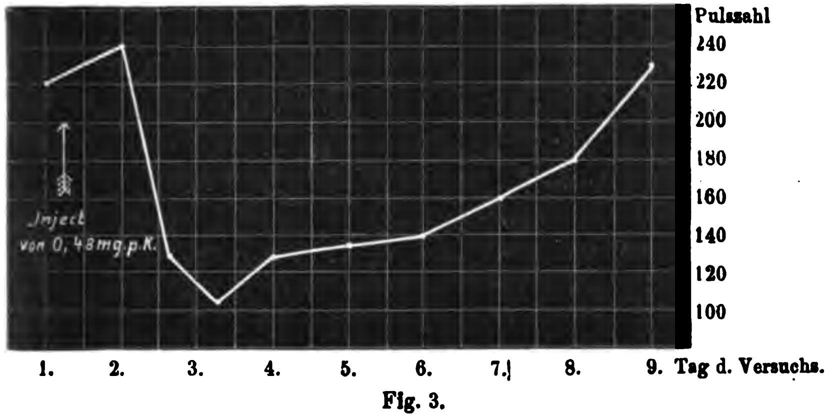
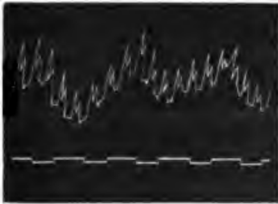


Fig. 3.

Kardiographische Kurven zu Versuch 15.

Normal = 216 Pulse pro Min.

Vor der Injektion.



240 Pulse pro Min.

1. Tag nach Injektion



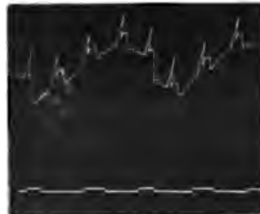
130 Pulse pro Min.

2. Tag nach Injektion.



102 Pulse pro Min.

2. Tag (p. m.)



138 Pulse pro Min.

5. Tag nach Injektion.



228 Pulse pro Min.

8. Tag nach Injektion.

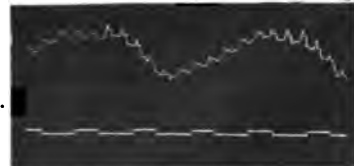


Fig. 4.

Katze nahm sogar zu. Dennoch war man auch in diesem Versuche von der Gefahr toxischer Anhäufung nicht sehr weit entfernt. Denn als nach der Zeit von 92 Tagen die tägliche Dosis nur um $^1/_5$ gesteigert wurde, änderte sich alsbald das Bild; vorübergehend nahm die Pulsfrequenz noch weiter ab, aber am siebenten Tage nach der Erhöhung der Gabe trat zum erstenmal als Symptom der eingetretenen Kumulation Erbrechen auf. Weiterhin stieg die Pulsfrequenz plötzlich an und ging sogar über die Norm, das Tier wurde krank, nahm bedeutend an Gewicht ab, erholte sich aber, als nun die Injektionen ausgesetzt wurden, wieder vollständig unter erneutem Herabgehen der Pulsfrequenz. Ein Auszug aus dem Protokoll mag den Versuch näher belegen; die Pulszahlen sind jedesmal durch Auszählen des Kardiogramms ermittelt.

Versuch 2. Tägliche Gaben von 0,2 mg Digital. ver. pro kg.

Datum	Pulszahl	Gew. in g	Injektion	Bemerkungen
1. XI. 02.	204	2000	täglich	
14. XI.	132	—	—	
2. XII.	168	—	—	bei konstanter Pulswirkung
7. XII.	—	2400	—	Tier gesund.
31. XII.	168	2450	—	
29. I. 03.	156	—	—	
2. II.	165	2400	—	da das Tier um $^1/_5$ seines Körpergewichtes zugenommen hat, wird die tägliche Dosis erhöht, d. h. in das Verhältnis zum Körpergewicht gebracht.
3. II.	156	—	—	
4. II.	126	—	—	
5. II.	180	—	—	
7. II.	174	—	—	Erbrechen
14. II.	—	1940	keine	T. krank, daher Injekt. ausgesetzt.
18. III.	—	2200	—	Tier wieder gesund.

Dieser Versuch, in dem auch nach einer 92tägigen Digitalinbehandlung die geringfügige Steigerung der Dosis um $^1/_5$ alsbald zu Vergiftungserscheinungen führte, spricht sehr gegen die von v. d. Heide[1]) in weit kürzeren Versuchsreihen behauptete Gewöhnung an das Gift. Die kumulativen Eigenschaften des Digitalins bei täglicher Zufuhr etwas größerer Gaben werden durch die folgende Tabelle illustriert.

Tabelle: Wirkung täglicher Digitalingaben.

Versuch	mg Digitalin gegeben pro kg	Nach wieviel Tagen Pulsverlangsamung?	Nach wieviel Tagen Erbrechen?	Weiterer Verlauf
42	23 × 0,11	9	nicht	bleibt gesund.
2	92 × 0,2	?	nicht	bleibt gesund.
49	20 × 0,21	5	13	von d. 15. Gabe an schwer krank, abgebrochen.
7	7 × 0,4	?	2	Tod nach 22 Tagen.

1) A. a. O.

Versuche mit Strophanthin.

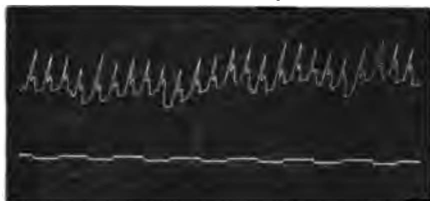
Es kamen meist Strophanthin Merck und Strophanthin Böhringer in wässriger Lösung zur Anwendung. Zwischen beiden Präparaten war weder in der Wirkungsstärke noch im übrigen Verhalten ein Unterschied zu konstatieren.

Das leichtlösliche Strophanthin weicht in bezug auf den Verlauf der Kreislaufsveränderungen in einem Punkte von Digitalin und noch mehr von Digitoxin ab: Die Verlangsamung und Verstärkung der Herztätigkeit setzt nach einer in der Wirksamkeit vergleichbaren Strophanthindosis sehr viel rascher ein als nach Injektion der anderen Substanzen. Nach Einzelgaben von Strophanthin, die noch nicht toxisch wirken, tritt die Pulsverlangsamung schon nach 4—5 Stunden ein, nach toxischen Gaben natürlich noch rascher. Um mit Digitalin oder Digitoxin schon nach Stunden die Kreislaufswirkung zu erzwingen, müssen wir die Versuchstiere mit mehrfach letalen Dosen überschwemmen; nur wenn solche mit der Fortdauer des Lebens unverträgliche Giftmengen zirkulieren, tritt die Pulswirkung bei diesen Substanzen schon nach Stunden auf. Bei der minimal-letalen Dosis Digitalimum verum hingegen dauert es über 24 Stunden, bei Digitoxin noch weit länger, bis die Wirkung auf den Puls manifest wird. Das Strophanthin erreicht also weit schneller die giftempfindlichen Apparate im Herzen oder tritt mit ihnen weit rascher in Reaktion.

Auch an dem zeitlichen Auftreten des Erbrechens, des regelmäßigen Initialsymptoms der Vergiftung, war es deutlich erkennbar, daß Strophanthin ungleich rascher zur Wirkung kommt als Digitoxin. In einer größeren Anzahl von Einzelversuchen wurde die Zeit notiert, die zwischen der Injektion etwa eben toxischer Gaben beider Substanzen und dem Eintritt des Erbrechens verstrich. Während dasselbe nach Digitoxin nie vor einer Stunde erfolgte, konnte es nach Strophanthin schon 10—20 Minuten nach der Injektion beobachtet werden. Das Strophanthin ist aber nur durch den rascheren Eintritt der Pulsveränderung ausgezeichnet. Ist die Kreislaufswirkung einmal eingetreten, so wird sie auch nach Strophanthin tagelang festgehalten. Auch dem Strophanthin kommt also eine ausgeprägte Nachwirkung zu. Einige Versuchsprotokolle mögen den raschen Eintritt und die lange Dauer der Wirkung bei kleinen, noch nicht toxischen, sowie nach vergiftenden Dosen illustrieren.

Versuch 21. 23. Febr. 1903. Wirkung einmaliger Dosis Strophanthin Merck 0,05 pro kg.

Normal = 228 Pulse pro Min.



4 Stdn. nach Injekt = 184 Pulse pro Min.



Fig. 5.

Versuch 26. 12. März 1903. Wirkung einmaliger Dosis Strophanthin Merck, 0,08 pro kg.

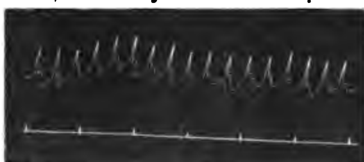
12. März. Normal = 228 Pulse pro Min.



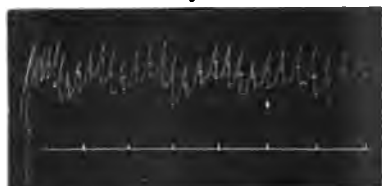
13. März. 24 Std. nach Inj. 186 Pulse pro Min.



30 Stdn. nach Injekt. 168 Pulse pro Min.



14. März. 2 Tage nach Injekt. 216 Pulse pro Min.

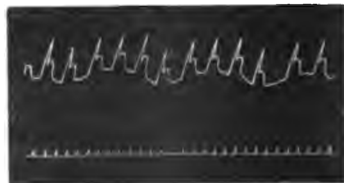


Versuch 61. 24. März 1902. Wirkung einmaliger Dosis Strophanthin Thoms, 0,2 mg pro kg.

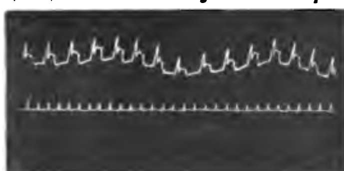
24. März. Normal = 205 Pulse pro Min.



4 Stdn. nach Injekt. 135 Pulse pro Min.



25. März. 24 Stdn. nach Inj. 147 Pulse pro Min.



26. März. 48 Stdn. nach Inj. 151 Pulse pro Min.

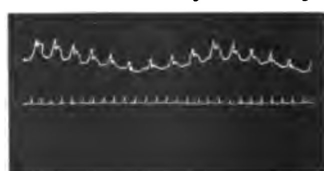


Fig. 6.

Das Bestehen einer langen Nachwirkung beweist zugleich, daß auch dem Strophanthin kumulative Eigenschaften zukommen müssen; denn bei fortgesetzter Anwendung eben wirksamer Gaben müssen sich deren Nachwirkungen summieren. In der Tat tritt nach Strophanthin ebenso wie nach den anderen Substanzen der Gruppe Kumulation ein; an und für sich ungiftige Einzelgaben werden bei täglicher Zuführung toxisch. Die folgenden Versuche sind dafür ein Beleg.

Versuch 5. 26. November 1903.

Tägliche Gaben von 0,03 pro kg Strophanthin Merck.

26.	November	Injekt.	Tier gesund bei exquisiter Pulsverlangsamung.
27.	"	do.	
28.	"	do.	
29.	"	do.	
30.	"	keine	
1.	Dezember	Injekt.	
2.	"	do.	Einige Stunden nach Injekt. Erbrechen.
3.	"	do.	Sofort nach Injekt. Erbrechen, Tier krank.

Versuch 3. 14. November 1903.

Tägliche Gaben von 0,05 pro kg Strophanthin Merck.

14.	November	Injekt.	Tier gesund bei erheblicher Pulsverlangsamung.
15.	"	do.	
16.	"	do.	
17.	"	do.	
18.	"	do.	
19.	"	do.	Erbrechen nach Injekt., Tier krank.

Das Tierexperiment bestätigt somit die ärztliche Erfahrung, daß die Strophanthinwirkung rasch eintritt. Dagegen trifft die weitverbreitete Annahme, daß das Mittel nicht kumulativ wirke, sicherlich nicht zu. Zum Teil ist diese Vorstellung, daß bei Strophanthin die Gefahr der Kumulation weniger drohe, wohl dadurch entstanden, daß vielfach und insbesondere in Deutschland sehr unwirksame Tinkturen in Gebrauch sind[1]). Bei stark wirksamen Präparaten wird aber die rasch eintretende Wirkung ein frühzeitiges Warnungssignal sein, das von weiterer Zuführung abhält.

Zusammenfassung.

Die vorliegenden Untersuchungen verfolgen die chronischen Wirkungen der wichtigsten reinen Digitaliskörper an einem gleichmäßigen Tiermaterial und in untereinander gut vergleichbaren

1) Vergl. Fraenkel, Therapie der Gegenwart März 1902.

Versuchsreihen. Anhaltspunkte zur Annahme einer Angewöhnung wurden dabei nicht gewonnen, hingegen treten die kumulativen Wirkungen deutlich hervor. Dabei muß vor allem hervorgehoben werden, mit welcher Gesetzmäßigkeit sich die Erscheinungen der Kumulation entwickeln, d. h. wie mit ansteigender Gabe und in Abhängigkeit von dem Abstand der Gaben unter einander die Vergiftungserscheinungen sich immer rascher einstellen. Im Vergleich zu anderen toxikologischen Gruppen spielt bei den Digitaliskörpern die Individualität des einzelnen Versuchstiers eine sehr geringe Rolle.

Prinzipiell verhalten sich die untersuchten Substanzen in ihren kumulativen Eigenschaften gleich. Für jeden der untersuchten Digitaliskörper läßt sich eine bestimmte tägliche Gabe ermitteln, durch die auch bei wochenlanger Einführung das „therapeutische Stadium" festgehalten wird; die Überschreitung dieser Tagesdosen um ein geringes führt aber auch bei allen Substanzen zu toxischer Kumulierung. Dennoch ist die Neigung zur Kumulation bei den einzelnen Körpern graduell verschieden. Man kann zu einer Vorstellung über den Grad der kumulierenden Wirkung gelangen, wenn man die Größe der wirksamen Einzelgabe mit jener Dosis vergleicht, die man einige Zeit lang täglich fortgeben kann, ohne Vergiftungserscheinungen zu erzeugen. Für Digitoxin einerseits und Digitalin andererseits ergibt sich dieser Vergleich aus den oben angeführten Versuchen. Wie die Versuche 18 und 15 zeigen, sind 0,08 mg Digitoxin pro kg und 0,48 mg Digitalinum verum als physiologisch etwa gleichwertige und zwar als einfach-letale Einzelgaben beider Körper zu bezeichnen. Bei Digitoxin wirkt aber schon weniger als $^1/_3$ dieser Einzelgabe nach der 3. Injektion toxisch (Versuch 9 mit 0,03 mg pro Kilogramm) und macht das Tier nach 9 Tagen schwer krank, während man von Digitalin fast die Hälfte der Einzelgabe (Versuch 2 mit 0,2 mg pro kg) wochenlang fortgeben kann, ohne daß Vergiftungserscheinungen auftreten. Der Abstand täglich gereichter wirksamer Gaben von der wirksamen Einzelgabe muß sonach bei Digitoxin beträchtlich größer sein als bei Digitalin, wenn man Vergiftungserscheinungen vermeiden will; Digitoxin kumuliert also stärker. Auch für die Einzeldosis ist beim Digitoxin der Abstand zwischen wirksamer und tödlicher Gabe ein so geringer, daß es mir nicht gelang durch die nachfolgende Anwendung einer einzigen Gabe Pulsverlangsamung ohne tödliche Vergiftung zu erzielen. Bei Digitalin und bei Strophanthin gelingt dies hingegen leicht.

Alle Digitalinkörper scheinen die Eigenschaft der kumulativen Wirkung zu besitzen. Wenigstens kommt sie auch dem so leicht wasserlöslichen Strophanthin nach meinen Versuchen, dem Helleborein nach denen v. d. Heides zu. Diese Tatsache wirft auch einiges Licht auf die Ursachen der Kumulation. Man hat den Grund für die sukzessive Vertiefung der Wirkung bei fortdauernder Zufuhr kleiner Dosen in einer Anhäufung des Giftes im Blute gesucht; eine derartige Anhäufung könnte durch eine im Verhältnis zur Aufnahme verzögerte Ausscheidung bedingt sein. Dann wäre zu erwarten, daß besonders die schwer löslichen Substanzen wie sie im Vergleich zu leicht löslichen einen verzögerten Eintritt der Wirkung zeigen, auch die Kumulation weit stärker hervortreten lassen. Vergleichen wir von diesem Gesichtspunkte aus physiologisch gleichwertige, d. h. in ihrer Wirkung auf das Herz ungefähr gleichstarke Gaben von Digitoxin, Digitalinum verum und Strophanthin, so ergibt sich, daß die Schnelligkeit, mit der die Wirkung eintritt, in der Tat mit der Löslichkeit parallel geht. Anders aber steht es mit der Dauer der einmal eingetretenen Wirkung und mit dem kumulativen Charakter der Substanzen. In dieser Beziehung verwischen sich die Unterschiede, wie ein Blick auf die starke Nachwirkung und auf die kumulierende Wirkung in unseren Strophanthinversuchen zeigt. Man wird dadurch zu der Annahme gedrängt, daß die kumulative Wirkung nicht so sehr von dem Grade der Ausscheidbarkeit aus dem Blute als vielmehr von der Festigkeit der einmal im giftempfindlichen Gewebe des Herzens entstandenen Bindung abhängt. Zu ähnlichen Vorstellungen gelangten übrigens auch Stokvis und v. d. Heide durch Feststellung der kumulativen Eigenschaften des leicht löslichen Helleboreins.

Von der Schnelligkeit, mit der das Herz die einzelnen Digitaliskörper aufnimmt, hängt es ab, wie lange es dauert, bis sie wirken, von der Festigkeit der Bindung im Herzen aber, wie lange die einmal eingetretene Wirkung anhält. Die Veränderungen der Herztätigkeit dauern in allen Fällen lange an; der Eintritt hingegen erfolgt bei den verschiedenen Präparaten verschieden rasch. Nach Strophanthin läßt sich die Kreislaufswirkung nach einer „therapeutischen“ Dosis schon nach wenigen Stunden nachweisen, nach Digitalin in gleichwertiger Gabe dauert es über 24 Stunden und nach Digitoxin noch weit länger, bis über 60 Stunden. Diesem Momente kommt auch praktische Bedeutung zu. Wo man rasche Wirkung erzielen will, scheint Strophanthin am geeignetsten. Auch eine gefahrvolle Überdosierung bei fortgesetzter Anwendung wird sich im allgemeinen

leichter vermeiden lassen, wenn sich eine geringe Überschreitung der therapeutischen Grenzen schon nach wenigen Stunden durch toxische Erscheinungen kundgibt. In diesem Sinne erscheinen Strophanthin und Digitalin zu dauernder „chronischer“ Digitalistherapie eher geeignet als Digitoxin.

Will man also aus den vorliegenden Untersuchungen Schlüsse für die therapeutische Anwendbarkeit der reinen Digitaliskörper ziehen, so ergibt sich, daß Digitoxin in wenigen, vorsichtig dosierten Gaben für eine kurzdauernde energische Kur geeignet erscheint, nicht aber für länger dauernde Behandlung. Digitalin und wohl auch Strophanthin eignen sich hingegen in richtig gewählter Dosis auch zu täglicher Darreichung durch längere Zeit. Strophanthin empfiehlt sich dort, wo man die Kreislaufswirkung rasch erzielen will; aber auch bei Strophanthin ist die Gefahr der Kumulation vorhanden.

Es ist zu hoffen, daß solche experimentelle und ähnliche klinische Studien dazu beitragen werden, die aus vielen Gründen erstrebenswerte Anwendung reiner Digitalissubstanzen zu fördern.

VII.

Aus der medizinischen Universitätsklinik in Jena
(Prof. R. Stintzing).

Die Bindung des Pepsins an die Salzsäure,
untersucht am Harnpepsin.

Von
Dr. Jul. A. Grober,
Privatdozent und Assistent der Klinik.

In einer anderen Arbeit habe ich über Versuche berichtet, in denen die Identität der im Harn vorkommenden Fermente mit denen der Verdauungsdrüsen nachgewiesen werden sollte. Eine derjenigen Methoden, die dazu besonders geeignet erschien, war die Bestimmung der sogenannten kritischen Temperatur des rein oder möglichst rein dargestellten Fermentes, d. h. derjenigen Temperatur, die die Wirksamkeit des Fermentes aufhebt. Diese kritische Temperatur scheint — und soll nach der Ansicht von Autoritäten wie Green-Windisch und Oppenheim — für jedes Ferment, möglicherweise entsprechend seiner stereochemischen molekulären Zusammensetzung, eine spezifische und konstante, wenn auch unter mehreren Fermenten nicht notwendig verschiedene Größe sein. Indessen variiert die kritische Temperatur, wie seit langem und am genauesten nach den systematischen Untersuchungen Biernackis (1) bekannt war, in ziemlich breiten Grenzen je nach dem Zusatz von verschiedenen wasserlöslichen Stoffen, von denen der genannte Autor insbesondere die Säuren und Alkalien, sowie eine Reihe von Salzen prüfte. Er stellte fest, daß die kritische Temperatur des Pepsins bei Salzsäuregegenwart, des Pankreastrypsins bei Gegenwart von Soda — und zwar in bestimmtem Prozentsatz — verändert wurde; beide Male trat die vernichtende Wirkung der Wärme auf die spezifische Fähigkeit des Fermentes, Eiweiß zu verdauen, erst 5° C. höher ein als bei den reinen Fermenten. Diese Tatsache, die in ähnlicher Weise von Chittenden (2) auch für das Bromelin, das merkwürdige eiweißverdauende Ferment des Ananas-

1) Diese Ziffern beziehen sich auf das Literaturverzeichnis auf S. 118.

saftes, von anderen für das Papayotin und einige andere tierische und pflanzliche Enzyme nachgewiesen wurde, führte zur Aufstellung des Begriffes des „Wärmeschutzes“, der durch diese Beimengung von wasserlöslichen Stoffen, und zwar gerade derjenigen, die die betreffenden Fermente notwendig haben, um überhaupt ihre Wirksamkeit entfalten zu können, den formal noch unbekannten sicherlich hochkomplizierten Fermenten gewährt werde. Eine biologische Bedeutung konnte dieser Wärmeschutz selbstverständlich nicht haben, da nur unter höchst ungewöhnlichen Umständen ein von lebenden Zellen produziertes Ferment den in Betracht kommenden Temperaturen (bei Pepsin z. B. 55—65° C.) ausgesetzt sein kann.

Die Wirkung der Erwärmung auf die wässrigen Lösungen der Fermente, die nach der Erreichung einer gewissen Temperatur ihre verdauende Fähigkeit einbüßen, stellte man sich auf Grund anderer theoretischer Erwägungen [1]) so vor, daß dem komplizierten Molekül Wasser entzogen würde, und das hydrolysierte alsdann entweder zerfiele (in kleinere Moleküle), wofür die Tatsache ins Feld geführt wurde, daß es auf keine Weise gelänge, das Wasser wieder in den Rest einzufügen, oder daß nach dem Verlust des H_2O oder HO das Fermentmolekül sich zwar wieder zusammenschlösse, aber nun seinerseits nicht mehr die Fähigkeit besäße, Eiweißkörper zu verdauen, oder, um das Bild E. Fischers zu benutzen, nun der Schlüssel nicht mehr in das alte Schloß passe. Wenn die Gegenwart der oben näher bezeichneten Stoffe Wärmeschutz ausübt, so könnte das u. a. daran liegen, daß zunächst ihren wässrigen Lösungen, die ja gleichzeitig der Erhitzung unterliegen, das Wasser entzogen wird, viel wahrscheinlicher ist es aber, daß die Salze usw. mit den Fermentmolekülen Verbindungen von anderer chemischer Konstitution eingegangen sind, die das Wasser fester halten oder weniger davon an sich gebunden haben, so daß erst eine merkbar höhere Temperatur die Zertrümmerung oder Umlagerung des Fermentmoleküls hervorbringen kann.

Da die gleichen Stoffe, die den verschiedenen Fermenten Wärmeschutz zuteil werden lassen, es sind, die bei ihrem biologischen Vorkommen ihre Wirksamkeit erst ermöglichen, ja die umgekehrt, wie z. B. die Sodalösung auf das Pepsin, sogar zerstörend

1) Vergleiche hierzu besonders die Untersuchungen von Pavy (3), der feststellen konnte, daß durch Alkohol wasserfrei gemachte Fermente, oder vielmehr Fermentmolekülreste weit höhere Temperaturen ertragen können, als z. B. die durch Salze geschützten. Ich habe diese Beobachtung im vollem Umfange bestätigen können.

einwirken, so lag es nahe, den Gedanken der chemischen Verbindung zwischen Trypsin und Soda, zwischen Pepsin und Salzsäure, allgemein zwischen Ferment und dem die Reaktion seiner wässrigen Lösung bedingenden Stoff, auch auf die natürlichen Verhältnisse im Organismus zu übertragen und anzunehmen, daß nicht das Pepsin, sondern die chemische Verbindung Pepsinsalzsäure das wirksame Ferment sei, wobei freilich die Frage nach dem Verhältnis der sogenannten Profermente zu beiden eben erwähnten Stoffen zunächst offen bleiben muß.

In der Literatur wird zumeist nur die Arbeit von Biernacki hierüber zitiert, obgleich er selbst die Folgerung, der Wärmeschutz weise auf eine chemische Verbindung zwischen Ferment und Salzlösung hin, nur insoweit gezogen hat, als er auf die ältere Vorstellung einer Verbindung „Pepsinchlorwasserstoff" im Sinne C. Schmidts hinweist. Die Frage besitzt bei dem naturgemäßen Interesse, das die mannigfachen Probleme der Fermententstehung und -Wirksamkeit haben, große Bedeutung; sie ist aber nicht wieder nach der von Biernacki eingeschlagenen Richtung hin untersucht worden. Nur Bugarszky und Liebermann haben sie in einem ganz anderen Zusammenhang angeschnitten.

Sie hatten es sich zur Aufgabe gemacht, mittelst der Methoden der physikalischen Chemie (Bestimmung der elektromotorischen Kraft und des Gefrierpunktes von Lösungen) festzustellen, ob Eiweißkörper sich mit Säuren und Alkalien zu verbinden vermögen. Auf Grund ihrer Versuche konnten sie diese Frage bejahen. Besonders genau prüften sie Albumin aus Eiereiweiß und Albumosen, in 2 Versuchen auch Pepsin. Auch für das letztere vermochten sie die Tatsache einer Verbindung zwischen ihm und der Salzsäure festzustellen, weil z. B. bei der Gefrierpunktsbestimmung bei allmählicher Konzentration der Eiweißlösung mit gleichbleibendem HCl-Gehalt zwar anfänglich derselbe fiel, später aber wieder stieg, was Bugarszky und Liebermann durch die Bildung komplexerer Molekel, der Verbindungen beider Substanzen nämlich, erklären. Gleichlautende Resultate ergab ihnen die Bestimmung der elektromotorischen Kraft.

Sjöquist und O. Cohnheim haben ebenfalls mit physikalisch-chemischen Methoden den Nachweis zu bringen versucht, daß die Salzsäure sich mit Eiweißkörpern verbinde. Bezüglich der Fermente machen sie keine besonderen Angaben. Bei ihnen findet sich eine Reihe älterer Arbeiten über diesen Gegenstand aufgeführt.

Meine Versuche, die Untersuchungen Bugarszkys und Liebermanns zu wiederholen, scheiterten an der Unmöglichkeit, reines

Ferment darzustellen. Bugarszky und Liebermann verwandten Mercksches Pepsin, das sie dialysierten, das aber bei der Verwendung noch immer fast 3 Proz. Asche aufwies. Hierbei schien mir keine Gewähr gegeben zu sein, daß die Salzsäure nur mit dem Ferment und nicht auch mit andern Körpern Verbindungen eingehe. Bekanntlich leiden alle bisher bekanntgegebenen Darstellungsmethoden der Fermente an dem Übelstand, daß sie keine reinen Präparate liefern.

Ich glaubte deshalb auf folgende Weise vorgehen zu können. Der Harn enthält zu Zeiten des Hungers gewisse, allerdings kleine, aber deutlich nachweisbare Mengen von Fermenten, insbesondere von Pepsin. In alkalischer Lösung eiweißverdauende Fermente — Trypsin oder trypsinähnliche — finden sich im normalen Zustand fast gar nicht. Daß diese Fermente die gleichen sind, die von den Verdauungsdrüsen herstammen, habe ich in einer anderen Arbeit zu zeigen versucht; Matthes (7) hat bezüglich des Pepsins wenigstens, einen bündig erscheinenden Beweis für diese Anschauung mittelst der Untersuchung des magenlosen Hundes beigebracht. Ich glaube, daß die zuerst von Neumeister (8) ausgesprochene Anschauung, was denn im Organismus ein in Säure arbeitendes Ferment nützen solle, zu wenig berücksichtigt worden ist. Der Körper kann, wenn er wirklich nach Hofmeister in allen seinen Zellen das Vermögen, Fermente zu produzieren, besitzt, doch nur solche eiweißspaltende gebrauchen, die in alkalischer Lösung wirken. Nun wissen wir aber nach den Untersuchungen von Langley (9), daß das Pepsin in alkalischer Lösung nicht nur nicht wirkt, sondern sogar in kurzer Frist zerstört wird, eine Eigenschaft, die es von seinem Proferment, dem Pepsinzymogen trennt. Es scheint demnach sich der Vorgang so zu gestalten, daß im Hunger die in den Drüsenzellen des Verdauungskanales enthaltenen Zymogene, da sie nicht als Fermente innerhalb des Lumens des letzteren gebraucht werden, resorbiert werden. Dabei werden die Trypsinogene vielleicht im Organismus weiter verwendet, das unbrauchbare, weil nur in saurer Lösung wirkende Pepsinogen ausgeschieden, und zwar merkwürdigerweise nach der Stelle des Körpers hin, wo ein natürlich saueres Sekret vorhanden ist. Ob nun irgendwo in den Harnorganen bereits eine Umwandlung des Zymogens in das Ferment stattfindet. oder ob es als Zymogen ausgeschieden wird, darüber ist eine Entscheidung nicht ganz leicht. Sie zu treffen ist mir noch nicht einwandsfrei gelungen. Harnferment wird freilich durch längeres Verweilen und innige Berührung mit Alkali nicht zerstört, wirkt vielmehr, wieder in Salzsäurelösung

eingebracht, fast ebenso kräftig auf Eiweißkörper verdauend ein, wie nicht vorbehandeltes Ferment. Danach müßte es sich, entsprechend den eben zitierten Untersuchungen Langleys, um dies Zymogen handeln, das als solches und nicht als fertiges Ferment ausgeschieden wird. Neumeister glaubt, daß das Zymogen schon in den Nieren in das Enzym umgewandelt werde, im Harn also Pepsin und nicht Pepsinogen enthalten ist.

Das im normalen Harn enthaltene Pepsin läßt sich nun — wenn auch ohne weiteres nicht quantitativ — mittelst der Wittichschen (10) Fibrinmethode respektive der Neumeisterschen (14) Modifikation derselben gewinnen. Das sorgfältig mehrere Stunden lang in kleinen Flocken unter strömenden Wasser gehaltene Fibrin[1]) gibt an destilliertes Wasser keine Aschenbestandteile mehr ab, nimmt aber gierig das Ferment, den Farbstoff und Salze des Harns auf, wenn man die Flocken mit möglichst großer Geschwindigkeit durch die Flüssigkeit sich bewegen läßt, was ich durch den rasch perlenden Luftstrom einer Saugpumpe erreichte. Abermaliges gründliches Waschen des Fibrins entfernt die Salze und den Farbstoff des Harns — nicht eventuell vorhandenen Gallenfarbstoff[2]) — wieder, so daß allein oder fast allein das Ferment — in unserem Fall vor allem Pepsin — an den Flocken festgehalten wird. Auch noch so langes Waschen mit Wasser reißt das Ferment nicht davon los. Nimmt man dagegen statt des Wassers Salzsäure von 0,25 Proz., und bringt mittelst der Saugpumpe auch hier die beiden Stoffe in möglichst vielfache Berührung, so kann man schon nach 5 Minuten langem Verweilen des Fibrins in der Salzsäure, wenn diese klar abfiltriert wird, nachweisen, daß sie fermentative Eigenschaften besitzt, also Pepsin enthält. Schon aus diesem Übergang des Pepsins an die Salzsäure läßt sich mit größter

1) Das Fibrin wurde aus Blut eines Rindes gewonnen und einer langdauernden Durchspülung mit kaltem Leitungswasser in Standgefäßen so lange unterzogen, bis aller Blutfarbstoff daraus entfernt war, und die einzelnen Flocken undurchsichtig schneeweiß erschienen. Das Fibrin wurde im Glycerin. purissimum bidestillat., das dreimal zur Entwässerung gewechselt war, in luftdicht verschlossenen Gefäßen aufbewahrt, von denen nur eines durch das Eindringen von Schimmelpilzen unbrauchbar und nicht benutzt wurde. Ich konnte feststellen, daß diesem frischen Präparat keine eiweißverdauenden Fermente (aus dem Rinderblut) anhafteten. Frisches Fibrin habe ich deshalb dem gekochten vorgezogen, weil das letztere zwar ebenso gut die Fermente an sich nimmt, aber von geringeren Mengen derselben lange nicht so leicht verdaut wird, wie das frische.

2) Der bei der eventuell weiter vorgenommenen Einbringung des Fibrins in verdünnte Salzsäure mit dem verdauten Eiweiß gelöst wird und als Biliverdin die wässrige Flüssigkeit alsbald lebhaft grün färbt.

Wahrscheinlichkeit schließen, daß beide sich — im chemischen Sinne — verbinden und daß die Kraft dieser chemischen Bindung diejenige der nur noch nicht sicher bekannten Bindungsart des Pepsins an das Fibrin um ein erhebliches übertrifft.

Da man auf die angegebene Weise das Ferment fast vollständig rein gewinnen kann, so konnten die Untersuchungen Biernackis auf das Harnpepsin ausgedehnt werden. Das reine Harnpepsin mußte, wenn die Angaben Biernackis auch für das Harnferment zutrafen, eine andere kritische Temperatur haben, als dasjenige, das mit der Salzsäure eine Bindung eingegangen war, und zwar, da die Säure dem Pepsin einen Wärmeschutz verleiht, mußte die kritische Temperatur des reinen Fermentes tiefer liegen als die der Verbindung. Diese Untersuchungsergebnisse wären alsdann weiter geeignet, auf die früher angeschnittene Frage der Identität der Verdauungs- und Harnfermente Licht zu werfen. Die theoretisch wahrscheinliche und eben erörterte Ähnlichkeit beider Fermente bezüglich der Widerstandskraft bei Erwärmung, besonders, wenn etwa nachgewiesen werden könnte, daß auch die Hilfe der schädigenden Temperaturen übereinstimmte, würde für die Identität beider Stoffe erheblich ins Gewicht fallen.

Ich habe meine Untersuchungen in der folgenden Weise angestellt: 250—300 ccm eines normalen Harnes, der von gesunden, jedenfalls von keinem organisch erkrankten Individuum stammte, wurde bis zur völligen Klarheit filtriert; es war Sorge getragen, daß der Harn während der Nüchternheit des Menschen entleert wurde, sowie darauf geachtet, daß er nur mit sterilen Gefäßen in Berührung kam. Um das Hineingelangen und Weiterwuchern von Keimen zu verhindern, wurde demselben eine geringe Quantität Thymol zugesetzt, das in allen Fällen genügte, die beabsichtigte Wirkung auszuüben. Eine kleine Probe des Harnes wurde benutzt, um die Anwesenheit von Pepsin darin festzustellen. Vorher war eine gehörige Menge (ca. 10 g) in Glycerin. puriss. bidest. aufbewahrten Fibrin sorgfältig mehrere Stunden lang erst in fließendem Wasserleitungswasser, dann in aqua destill. gewässert. Die Flocken, bei dieser Prozedur schon reichlich gelockert, gelangten nun auf 2—6 Stunden, je nach der vorher mittelst des Probeversuchs geschätzten Menge Pepsins, in den Harn, in dem sie durch den Luftstrom der Saugpumpe in eine lebhafte wirbelnde Bewegung gebracht wurden, so daß sie reichlich Gelegenheit hatten, sich mit dem Pepsin zu beladen. Harnsalze und Harnfarbstoff wurden durch eine mehrere Stunden lange, ebenso wie vorher vorgenommene Wässerung entfernt.

Das Fibrin wurde nun zuerst oberflächlich, dann kräftiger zwischen reinem Filtrierpapier abgetrocknet, so lange bis bei Druck das Papier nicht mehr feucht wurde. Dann wurde es in einzelnen Portionen abgeteilt, die auf der Wage bis auf ± 0,05 gegeneinander abgewogen wurden, und in bereitgestellte breite Reagenzgläser befördert, die vorher schon je mit gleichen Mengen 0,25 Proz. HCl und Aqua destillata gefüllt waren. Wenn auch nicht angenommen werden konnte, daß durch das Abwiegen eine genaue quantitative Teilung des angesammelten Pepsins vorgenommen war, so war doch unter Berücksichtigung dieser Verhältnisse durch geeignete Auswahl der beladenen Fibrinflöckchen und durch die nachfolgende Wägung versucht worden, das mögliche in einer gleichmäßigen Zuteilung des Fermentes an die einzelnen Flüssigkeitsportionen zu leisten. Regelmäßig 15 Minuten verweilten die Fibrinflocken ungestört in den Reagenzgläsern, um der Verbindung Zeit zu geben, sich zu bilden. Die Untersuchungen wurden bis hierher bei ziemlich gleichbleibender Zimmertemperatur, die etwa 17° C betrug, vorgenommen. Eine Verdauung des eingeführten Fibrins mit Hilfe des ihm anhaftenden Ferments und der Salzsäure wurde dabei nie beobachtet. Nur erfolgte in den mit Salzsäure besetzten Gläsern das Glasigwerden des Fibrins, das aber nie zur Lösung führte, wie es auch das nicht mit dem Ferment beladene Flöckchen jedesmal bei HCl-Zusatz erkennen läßt.

Die Erwärmung wurde nun so vorgenommen, daß die beiden Reihen von Proben gleichzeitig denselben Temperaturgraden unterworfen wurden. In ein Wasserbad, das von einer Bunsenflamme geheizt wurde, kam ein anderer wassergefüllter Behälter, in den erst die Reagenzröhrchen senkrecht eingestellt wurden, sodaß der Spiegel der in ihnen enthaltenen Flüssigkeit sich unterhalb desjenigen der umgebenden Wassermenge befand. In 1, oft auch in 2 der Reagenzröhrchen waren genau gehende Thermometer eingetaucht; sobald die Temperatur 37° C. erreicht hatte, wurde zur nochmaligen Probe ein mit HCl beschicktes Röhrchen herausgenommen, um festzustellen, ob das Ferment bei Körpertemperatur wirksam sei. Alsdann wurde langsam weiter erwärmt, bis die gewünschten Wärmegrade erreicht waren. Dieselben differierten in den meisten Fällen um 2 Grad, damit genügend Zeit zur Vornahme der Manipulationen und der sorgfältigen Beobachtung des Temperaturganges verwendet werden konnte. Hervorgehoben werden muß ganz besonders, daß die im folgenden angegebenen Temperaturen so zu verstehen sind, daß jedesmal, wenn das Thermometer eben die bezeichnete Temperatur erreicht hatte, die beiden Reagenzröhrchen herausgenommen wurden.

Die ganze Erwärmung von 37° bis auf etwa 70° beanspruchte etwa 15 Minuten, eher vielleicht etwas länger. Ich hebe das besonders deshalb hervor, weil diese Art der Erwärmung erheblich genauer installiert und beobachtet werden kann, als die Art, wie sie Biernacki anwandte, der von einem 5 Minuten langen Erwärmen auf 45° spricht. Selbstverständlich spielt auch die Zeit, wie lange ein Ferment einer Temperatur ausgesetzt wird, eine wichtige Rolle bei der Zerstörung seiner Wirksamkeit. Deshalb glaubte ich sie so am gleichmäßigsten zu gestalten, daß stets nur die eben erreichte Temperatur notiert, alle Proben miteinander erwärmt wurden, und damit beide jedesmal herausgenommenen Proben stets gleich intensiven und gleichlang dauernden Prozeduren unterworfen waren.

Die Reagenzgläser wurden nun der Abkühlung bei Zimmertemperatur überlassen, dann von den mit Aq. destill. beschickten Röhrchen dasselbe abgegossen, und durch 0,25 Proz. HCl ersetzt. Nun kamen alle Röhrchen in den (37° C.) Thermostaten, um dem Ferment das Optimum seiner Wirksamkeit zu bieten, durch alle 2 Stunden erfolgende Kontrolle konnte der Zeitpunkt leicht gefunden werden, wo in den noch nicht zu hoch erwärmten Röhrchen die begonnene Verdauung keine weiteren Fortschritte machte, was meist nach 6—8 Stunden der Fall war.

Die ersten Vorversuche zeigten, daß die kritische Temperatur des mit der Salzsäure verbundenen Pepsins um etwa 5° Grad höher liege, als die des reinen Ferments. Während für ersteres eine Temperaturerhöhung bis auf 70° C. in der angegebenen Weise noch nicht ganz ausreichend zu sein schien um die verdauende Kraft zu zerstören, so daß auch noch bei 71 und 72° eine, wenn auch nur ganz geringe Lösung des Fibrins beobachtet werden konnte, waren die letzten Grenzen einer Wirksamkeit an dem säurefreien Pepsin bereits bei 67 und 68° C. wahrzunehmen. Genauer umgrenzt wurden diese Resultate durch die systematischen Untersuchungen, aus denen die folgenden Versuche ausgewählt sind.

1.		63	65	67	69	71° C.	
	HCl	+	+	—	—	—	
	H_2O	+	—	—	—	—	
2.		62	64	66	68	70	72° C.
	HCl	+	+	—	—	—	—
	H_2O	+	—	—	—	—	—
3.		58	60	62	64	66° C.	
	HCl	+3	+3	+3	+2	—	
	H_2O	+3	+3	+1	—	—	

4.	58	60	62	64	66° C.
HCl (2 Std.)	+3	+1	—	—	—
(6 Std.)	+3	+3	—	—	—
(8 Std.)	+3	+3	+1	—	—
(10 Std.)	+3	+3	+1	—	—
H_2O (2 Std.)	+1	—	—	—	—
(6 Std.)	+3	+1	—	—	—
(8 Std.)	+3	+3	—	—	—
(10 Std.)	+3	+3	—	—	—

5.	58	60	62	64	66° C.
HCl	+3	+3	+2	+2	—
H_2O	+3	+3	+2	—	—

6.	56	58	60	62	64	66° C.
HCl	+3	+3	+3	+2	+2	—
H_2O	+3	+3	+1	+1	—	—

Die aus diesen 6 Versuchen, zusammengestellten kritischen Temperaturen für das reine Pepsin sind 65, 64, 64, 62, 64, 64, die für das mit Salzsäure beschickte Pepsin 67, 66, 66, 64, 66, 66. Das Mittel für die erstere Reihe beträgt 64, das für die zweite 66° C. Die vortreffliche Übereinstimmung der einzelnen Zahlen ist um so bedeutungsvoller, als die Untersuchungen nicht an einem Quantum Harn, auch nicht an dem Harn einer wiederholt verwendeten Person, sondern an einer Menge von verschiedenen Harnen gemacht wurden, in denen sicherlich sowohl die je für uns unmeßbaren Quantitäten des Ferments, wie die Konzentration der verschiedenen wasserlöslichen Stoffe, vor allem der Salze und des Harnfarbstoffs, erheblich voneinander abwichen. Um so mehr spricht der gleichsinnige Ausfall der Zahlen der kritischen Temperatur dafür, daß diese variablen Verhältnisse entweder gleichgültig für die Bestimmung der Wärmebeständigkeit der Fermente sind, was wir aber bezüglich der Salze auf Grund vorhergehender Ausführungen nicht annehmen können, oder daß sie durch die der Erhitzung voranlaufenden Manipulationen ausgeschaltet sind, d. h. daß das Ferment gleichmäßig rein zur Verwendung gelangt ist.

Weiter geht aus den Versuchen mit Sicherheit hervor, daß die Salzsäure in der von mir verwendeten physiologischen Konzentration (0,25 Proz.) einen deutlichen Wärmeschutz auf das Harnpepsin ausübt, ähnlich wie das Biernacki für das Pepsin des Magens nachgewiesen hatte. Harnpepsin und Salzsäure verlieren ihre eiweißspaltende Kraft bei 2° höherer Temperatur als das Harnpepsin allein. Das spricht dafür, daß eine Verbindung im chemischen

Sinne zwischen beiden Körpern stattfindet, wahrscheinlich so, daß die Salzsäure an ein oder mehreren Stellen dem komplizierten Molekül des Pepsins eingegliedert wird, welches dadurch die Fähigkeit gewinnt, der Abspaltung des Wassers, wie es durch die Erwärmung vor sich geht, größeren Widerstand entgegenzusetzen.

Die Temperatur von 64° die als kritische für das Harnpepsin erkannt wurde, entspricht den Angaben, wie sie von den meisten Untersuchungen über das Magenpepsin gemacht worden sind. Nur Biernacki fand, daß bereits 55° C. die kritische Temperatur sei. Diese Differenz kann einmal durch die Art der Erwärmung, deren Bedeutung schon besprochen wurde, erklärt werden; vielleicht kommt auch die Art der verwendeten Substanz in Betracht, sowie ihre mögliche Verunreinigung, obgleich eigentlich die niedrigere Temperatur der reineren Substanz entsprechen sollte. Schließlich muß noch in Betracht gezogen werden, daß Biernacki das Pepsin in Lösung, ich dagegen in einer noch unbekannten Form festgehalten an der Oberfläche von Eiweißflocken verwendet habe. Da die von mir gefundene kritische Temperatur höher liegt, so könnte man daran denken, daß etwa das Fibrin auch einen Wärmeschutz ausübe, also mit dem Ferment, wenn auch lose, verbunden sei. Die alleinstehenden Angaben Biernackis über die niedrige kritische Temperatur des reinen Pepsins bedürfen weiterer Untersuchung. Die Übereinstimmung der Angaben der anderen Untersucher, Chittenden, Finkler(11), Klug(12), Langley(13), usw. in den Angaben über die kritische Temperatur des Magenpepsins und meinen Befunden über die des Harnpepsins sind ein weiterer Grund für die Annahme, daß das letztere aus den Verdauungsdrüsen stammt.

Die im vorigen beschriebene und durch einen einfachen Versuch belegte Tatsache, daß das vom Fibrin aufgenommene Ferment nicht durch Wasser, wohl aber durch eine Salzsäurelösung von demselben zunächst, wenigstens qualitativ nachweisbar, abgelöst werde, führte zu einer weiteren Reihe von Untersuchungen. Eine Konstante der verwendeten HCl-Lösung mußte durch den Eintritt des Ferments in dieselbe und durch eine wahrscheinlich chemische Bindung derselben verändert werden. Diese Veränderung war in vielen Fällen meßbar. Versuche mit △ Bestimmungen der Säurelösung wurden aus mehreren Gründen aufgegeben. Dagegen lieferte die Titration derselben mit $^1/_{10}$ Normanatronlauge und Kongo als Indikator brauchbare Resultate. Da das Kongo die freie Salzsäure anzeigte — die entsprechenden Mitteilungen O. Cohnheims u. a. über diesen Gegenstand wurden bei der Ausführung der Versuche in Rechnung gezogen

— konnte in der Menge des verbrauchten Alkali ein Datum für die Quantität nicht gebundener HCl gesehen werden. Wenn das vom Fibrin sich loslösende Pepsin eine Bindung mit der Salzsäure einging so mußte das verbrauchte Alkali sich verringern.

Um aber sicher zu gehen, mußte berücksichtigt werden, daß die Salzsäure auch mit dem Fibrin als solchem, als Eiweißstoff, eine von anderen Autoren (Sjöquist, Cohnheim usw.) seit langem genau beschriebene Verbindung eingeht. Die Beobachtung ist nicht neu, daß das Fibrin in verdünnter HCl-Lösung eine glasige Beschaffenheit annimmt, ein Zustand der freilich bei Abwesenheit von Ferment auch bei 37° C niemals in eine Lösung der Fibrinflocken übergeht, wenn bakterielle Einflüsse ausgeschaltet werden. Es kommt nur zur Bildung von klar in der Salzsäure gelösten Syntonin. Die einzelnen Flocken werden durchsichtig, erlangen ein größeres Volumen und enthalten zahlreiche Luftblasen: der ganze Vorgang macht den Eindruck einer Imbibition des Fibrins durch die Salzsäure.

Die Tatsache einer Bindung zwischen Fibrin und Säure ergibt sich ohne weiteres aus den im folgenden mitgeteilten Untersuchungsresultaten, in denen die Titer der Salzsäurelösung, der mit reinem Fibrin und mit fermentbeladenem Fibrin beschickten Salzsäurelösungen nebeneinander notiert sind.

Eine Menge sehr gut ausgewaschenen Fibrins wurde zwischen reinem Filtrierpapier so lange abgetrocknet, bis bei Druck auf dasselbe das Papier nicht mehr feucht wurde. Zwei gleiche Quanten davon wurden abgewogen und die eine davon in destilliertem Wasser aufbewahrt. Die andere wurde in schon vorher geschilderter Art mit dem im Harn enthaltenen Ferment beladen und nachdem durch Waschen — auch in Aqua dest. — wieder von allen anderen Bestandteilen befreit. Nach einer nochmaligen sorgfältigen Trocknung gelangten beide Portionen in je 25 ccm verdünnter Salzsäure, deren Titer vorher bestimmt worden war, und wurden durch häufiges Umschwenken in möglichst innige Berührung mit der Flüssigkeit gebracht. Nach kurzer Zeit (1—2 Minuten) hatten sie die glasige Beschaffenheit angenommen, von der eben die Rede war, nach frühestens 5 Minuten wurden — gleichzeitig durch 2 Pipetten oder unmittelbar nacheinander — jedesmal 5 ccm der Säure entnommen, im Becherglas mit 10 Tropfen einer alkoholischen Kongotinktur gemischt und mit Normalnatronlauge titriert. Die weitere Entnahme von Proben — jedesmal 5 ccm — erfolgte auf die gleiche Weise in verschiedenen Abständen. Die Kongotinktur war bei allen Titrationen dieselbe. Besonderen Wert legte ich darauf, daß niemals

Fibrinteilchen etwa mit den Säureproben entnommen wurden, da sonst eine wesentliche Beeinflussung des Titers möglich gewesen wäre.

Zunächst zeigen 2 Versuche, daß das fermentbeladene Fibrin den Titer der Salzsäure verändert:

I. dieser war 5,20, nach Zusatz von Fermentfibrin 4,95 und 5,00,

II. reine Säure 5,60, nach Zusatz von Fermentfibrin 5,05.

Dabei konnte beobachtet werden, daß der Farbenumschlag (rotblau), der bei der reinen Salzsäure ganz plötzlich erfolgt, bei der mit Fermentfibrin beschickten erheblich langsamer eintrat, und viel mehr den allmählichen Übergang einer Farbe in die andere aufwies. Ob daraus ein bestimmter Schluß auf den Zustand der Verbindung zu ziehen ist, soll an diesem Orte nicht erörtert werden.

Die folgenden Reihen geben die Resultate von Titrationen, die nach der beschriebenen Art ausgeführt worden sind. Die verschiedenen hintereinander aufgeführten Zahlen entsprechen mehreren Titrationen, die in Abständen von je 5 Minuten ausgeführt wurden:

III.	Säure:	5,20, 5,20;	Fibrin: 5,00 4,90, 4,95;
			Fermentfibrin: 4,70, 4,70 4,70.
IV.	„	5,325, 5,35;	Fibrin: 4,625;
			Fermentfibrin: 4,45.
V.	„	3,215;	Fibrin: 3,125, 3,125;
			Fermentfibrin: 2,975, 2,875.
VI.	„	3,36, 3,40;	Fibrin: 3,125, 3,125;
			Fermentfibrin: 3,075, 3,075.
VII.	„	3,15, 3,125;	Fibrin: 2,95, 2,95;
			Fermentfibrin: 2,90, 2,90.
VIII.	„	3,375, 3,35;	Fibrin: 3,175, 3,125;
			Fermentfibrin: 3,075, 2,90.
IX.	„	3,50, 3,445;	Fibrin: 3,250, 3,250;
			Fermentfibrin: 3,225, 3,225.

Um jede Möglichkeit einer Beeinflussung des Resultates durch Verbindungen der Säure mit etwa im Fibrin zurückgebliebenen Harnsalzen auszuschließen, wurde bei den 3 letzten Versuchen, die eine nicht mit Ferment beladene Portion nicht mehr mitdestilliertemm Wasser, sondern in einer gleichen Menge Harn wie die andere Portion, der durch Erhitzen auf 85° von seinen Fermenten befreit und auf die ursprüngliche Quantität nach dem Erhitzen aufgefüllt war, aufbewahrt, um nun nach Ausschluß der zerstörten Fermente ganz genau die gleichen Prozeduren durchzumachen, wie das andere Fibrin.

Da die Säure, die mit dem Fermentfibrin in Berührung gewesen war, regelmäßig einen niedrigeren Titer zeigte, als die, die nur Fibrin enthalten hatte, war in ihr offenbar weniger freie Salzsäure vorhanden, mehr Säure also gebunden, und konnte unter den Versuchsbedingungen nur an das Ferment, das Harnpepsin, gebunden sein. Damit ist wiederum erwiesen, daß es sich bei dem Zusammentritt der beiden so wichtigen Stoffe um eine Bindung im chemischen Sinne, um die Bildung einer Verbindung handelt.

Eine eigentümliche Kontrolle gewährte folgender Versuch: der Salzsäure-Titer betrug dabei 5,55 und 5,60, der der Fibrinsalzsäure 5,15 und 5,25, der der Fermentfibrinsalzsäure ebenfalls 5,15 und 5,25. Da regelmäßig der Rest der letzteren Salzsäure (25 ccm — 2 oder 3 $\times$ 5 ccm) mit dem darin vorhandenen Fibrin in den Brutschrank gesetzt wurde, konnte am folgenden Tage festgestellt werden, daß keine Verdauung erfolgt sei, also auch kein Ferment in dem betreffenden Harn gewesen sei und daß auf diese eigentümliche Weise die Gleichheit der beiden Titrationsreihen zu erklären sei. Danach mußte mit um so größerer Sicherheit angenommen werden, daß das Pepsin hier der fehlende, in den andern Fällen, wo regelmäßig die Verdauung beobachtet wurde, der wirksame Bestandteil sei, der den Titer der Salzsäure beeinflusse.

Da, wie aus den angeführten Zahlen leicht zu ersehen ist, deutliche Unterschiede bemerkt wurden zwischen den Differenzen der beiden wesentlich in Betracht kommenden Titer, des der Fibrinsalzsäure und der Fermentfibrinsalzsäure, z. B. für den dritten der beschriebenen Versuche 0,25, für den VI 0,05, für den IX 0,025, so konnte die Möglichkeit einer quantitativen Bestimmung der vorhandenen Fermentmenge auf diesem Wege erwogen werden. Da wir allen Grund haben, den veränderten Titer der Salzsäure auf die bindende Wirkung des Fermentes zu beziehen, so würde die Menge des Fermentes in naher Beziehung zu der Größe dieses Titers stehen: jedes Molekül des Fermentes braucht eine gewisse Menge HCl und nimmt sie aus der Lösung der freien Säure heraus, um sich mit ihr zu Pepsinsalzsäure zu verbinden. Das Defizit an freier Säure, angezeigt durch den Titer, würde der Menge des Fermentes entsprechen.

Die Versuche, ob auf diese Weise eine Bestimmung der Fermentquantität möglich ist, erfordern eine Reihe von Voruntersuchungen, von denen einige bereits begonnen sind.

Aus einer bestimmten Menge Harn kann mittelst der Fibrinmethode alles Pepsin ausgezogen werden. Ich habe festgestellt, daß das quantitativ möglich ist, wenn nur unter Anwendung anti-

septischer, besser aseptischer Geräte gearbeitet wird (Thymol, Fluornatriumzusatz, die keine Änderung des späteren Titers hervorbringen — Sterilisierung) und wenn das Fibrin lange genug in innige Berührung mit der Flüssigkeit gebracht wird. Nach etwa 24 stündigem Verweilen (Durchsaugen eines bakterienfreien Luftstromes) ist aus dem Harn alles Ferment an die Flocken übergegangen.

Übrigens habe ich mich davon überzeugen können, daß auch andere feste Eiweißstoffe, z. B. gekochtes Hühnereiweiß, dieselbe Eigenschaft der Fermentanziehung besitzen. Die Angaben älterer Autoren, daß auch Schwämme und Watteflöckchen Ferment an sich heften, habe ich, wie nebenbei bemerkt sein mag, nicht bestätigen können. Vielleicht sind die positiven Resultate Verunreinigungen mit eiweißartigen Substanzen zuzuschreiben.

Ich hatte Gelegenheit festzustellen, daß zwei Fibrinflöckchen von verschiedener Masse — das eine doppelt so schwer wie das andere —, beide gleich lange in der gleichen Fermentlösung gehalten, auch einen entsprechend differierenden Titer lieferten. Ferner gab Harn des nüchternen Menschen, der viel Pepsin enthält, einen erheblich niedrigeren Titer als der Harn verdauender Menschen.

Die wichtigsten Resultate vorstehender Untersuchungen glaube ich folgendermaßen zusammenfassen zu können:

1. Salzsäurelösungen niederer Konzentration besitzen die Eigenschaft, das an reine Fibrinflocken angeheftete Pepsin (aus dem Harn) an sich zu reißen.

2. Die Fermentsalzsäure besitzt eine höhere kritische Temperatur als das Ferment allein, die Salzsäure übt einen Wärmeschutz auf das Ferment aus; dieser ist nicht anders als durch die stattgefundene Verbindung zwischen Pepsin und Salzsäure zu erklären.

3. Die reine Salzsäurelösung, mit Kongo gegen Normalkali titriert, besitzt einen höheren Titer, als diejenige, die Ferment an sich gerissen hat. Erstere enthält mehr freie Salzsäure; der letzteren ist ein Teil der freien Salzsäure durch stattgefundene Verbindung zwischen Pepsin und Salzsäure entzogen.

4. Auch reines Fibrin entzieht der Salzsäurelösung freie Säure; die Angaben Sjöquist, Cohnheims usw. über die Bindung von Eiweißkörpern an Salzsäure werden dadurch bestätigt.

5. Die Salzsäure kuppelt also in vitro (im Magen?) Pepsin und Eiweißstoffe durch doppelseitige Bindung aneinander.

6. Die unter 3 angegebene Methode läßt es als möglich erscheinen, mittelst derjenigen Menge Salzsäure, die einer Urlösung durch Pepsin unter Bildung von Pepsinsalzsäure entzogen wird, und

die durch Titration gemessen werden kann, eine quantitative Bestimmung des Fermentes zu erreichen.

Literatur.

1) Biernacki, Das Verhalten der Verdauungsenzyme bei Temperaturerhöhungen. Zeitschr. f. Biologie. 28. N. F. 10. 1891. S. 49.

2. Chittenden, On the proteolytic action of Bromeline, the ferment of pine-apple-juice. Journ. of physiology. 15. 1894. 249.

3. Pavy, zitiert nach Green-Windisch, die Fermente 1901. S. 442. Vergl. auch Hüfner, Journal f. prakt. Chemie. N. F. 5. 1872 S. 372 u. E. Salkowski u. H. Schmidt, Zentralbl. f. d. mediz. Wissensch. 1876. S. 511.

4) Bugarszky u. Liebermann, Über das Bindungsvermögen eiweißartiger Körper für Salzsäure, Natriumhydroxyd und Kochsalz. Pflügers Archiv. 72. 1898. S. 51.

5. Sjöquist, Physiologisch-chemische Beobachtungen über Salzsäure. Skandinavisches Archiv f. Physiologie. Bd. 5. 1895. S. 277.

6. O. Cohnheim, Über das Salzsäurebindungsvermögen der Albumosen und Peptone. Zeitschr. f. Biologie. Bd. 33. N. F. Bd. 15. 1896. S. 489.

7. M. Matthes, Über die Herkunft der Fermente im Urin. Archiv f. experim. Pathologie u. Pharmakologie. 1903. S. 107.

8. Neumeister, Lehrbuch der physiol. Chemie. 2. Aufl. 1897. S. 133.

9. Langley, On the histology of the mammalian gastric glands. Journal of physiology. Bd. 3. 1881. S. 269.

10. v. Wittich, Über eine neue Methode zur Darstellung künstlicher Verdauungsflüssigkeiten, Pflügers Archiv. 2. 1869. S. 193 u. d. folg. Publikationen in der gleichen Zeitschrift.

11. Finkler, Über das Isopepsin. Pflügers Archiv. Bd. 14. S. 128.

12. Klug, Untersuchungen über Pepsinverdauung. Pflügers Archiv. Bd. 60. 1895. S. 43.

13. Langley, On the destruction of ferments in the alimentary canal. Journal of physiology. Bd. 3. 1881. S. 246.

14. K. Mann, Über die Absorption der proteolytischen Enzyme durch die Eiweißkörper. Würzburger Dissertation (unter Leitung R. Neumeisters entstanden). 1892. S. 23.

VIII.

Aus dem pharmakologischen Institute der k. k. Universität in Innsbruck (Prof. J. Nevinny).

Untersuchungen über den giftigen Bestandteil des Alpensalamanders, Salamandra atra Laur.

Von

Dr. Fritz Netolitzky, Assistenten.

I. Darstellung des Giftes.

Während zahlreiche Forscher, wie Zalesky[1]), Phisalix, Dutartre und Faust[2]) den gefleckten Erdsalamander (Salamandra maculosa Laurenti) auf giftige Stoffe untersuchten, und die mehr oder minder rein dargestellten Alkaloide auf ihre physiologische Wirkung prüften, fehlen ähnliche Angaben über den schwarzen oder Alpensalamander (Salamandra atra Laur.) vollständig. Dies erklärt sich wohl hauptsächlich aus dem relativ kleinen Verbreitungsbezirke des Tieres, aus dem unverhältnismäßig hohen Preise, welchen Händler für die einzelnen Stücke verlangen, und aus der irrigen Ansicht, daß kaum ein anderes Gift in ihm enthalten sein dürfte, als in seinem weit verbreiteten, viel größeren, sehr nahen Verwandten, dem Feuersalamander.

Da es von Interesse schien, die chemische Untersuchung auf den Alpensalamander, einen Vertreter der geschwänzten Amphibien, auszudehnen, benutzte ich die willkommene Gelegenheit, ein größeres Alkoholmaterial zu verarbeiten, das ich der Freundlichkeit des Herrn Wunderer, Assistenten am hiesigen histologisch-embryologischen Institute, verdanke. Da aber die geringe Ausbeute an Gift einen viel reichlicheren Ausgangsstoff verlangte, fing ich mir an regnerischen Tagen in der Alpenregion (1800 m) ohne sonderliche Mühe die nötigen Tiere selbst.

Während des Transportes entwickelten die gefangenen Sala-

1) Hoppe-Seylers med. chem. Untersuchungen. Berlin 1866.

2) Faust, Beiträge zur Kenntnis des Samandarins. Dieses Archiv. Bd. XLI. S. 229 und Bd. XLIII. S 84.

mander sehr reichlichen Schaum, und verbreiteten einen auffallenden, an Moschus erinnernden Geruch.

Nach der Rückkehr wurde der gesamte Fang, der manchmal aus 200 Stücken bestand, mit Chloroform getötet, ohne daß die Tiere während des Todeskampfes viel mehr Sekret geliefert hätten. Versuche, das Hautdrüsensekret in reichlicher Menge durch Abstreifen mit einem Spatel zu gewinnen, durch geeignete Stoffe eine Vermehrung der Ausscheidung zu erzielen oder die Haut allein zu verarbeiten, lieferten unbefriedigende Resultate. Daher sah ich mich veranlaßt, so wie Faust es tat (l. c. 234), die ganzen Tiere in einer Fleischhackmaschine möglichst gut zu zerkleinern. Der gewonnene Tierbrei wurde mit dem in den Sammelgefäßen befindlichen Sekrete vereinigt, mit Weinsäure oder verdünnter Essigsäure deutlich sauer gemacht und mit Alkohol in steigender Konzentration drei- bis viermal ausgekocht.

Statt mit Alkohol wurden manche Ausbeuten mit schwefelsaurem Wasser aufgekocht, andere stundenlang bei 30—40^{0} digeriert, doch gestaltete sich die Weiterverarbeitung dann meist insofern schwieriger, als das Filtrieren, ja selbst das Kolieren langsam von statten ging, und bei dem folgenden Ausschütteln mit Lösungsmitteln viel häufiger lästige Emulsionen entstanden, als bei den mit Alkohol gewonnenen Auszügen.

Aus den vereinigten, mehr oder weniger klar filtrierten Flüssigkeiten fällt Bleiessig im Überschusse eine Menge färbender und störender Substanzen, von denen meist gut und schnell abfiltriert werden kann. Das in der Flüssigkeit noch gelöste Blei entfernte ich mit Schwefelwasserstoff, oder mit Natronlauge und Schwefelsäure, wobei ebenfalls noch Farbstoffe und Eiweiß durch den entstandenen Niederschlag mitgerissen wurden.

Es hatte sich im Verlaufe der Arbeit als unzweckmäßig herausgestellt, die sauren Alkoholauszüge zum Sirup einzudampfen und in bekannter Art mit absolutem Alkohol zur Entfernung von Eiweiß usw. zu versetzen. Daher wurden die klar weingelben, sauren und vollkommen entbleiten Auszüge zur Vertreibung des Alkohols auf dem Wasserbade vorsichtig eingeengt und die noch immer deutlich sauer reagierende Flüssigkeit mit kleinen Äthermengen wiederholt so lange ausgeschüttelt, als noch irgend etwas in diese überging.

Der gesamte aus dem Äther gewonnene Verdunstungsrückstand brachte, in Wasser gelöst und in den Rückenlymphsack eines Frosches injiziert, innerhalb 24 Stunden keine deutlichen Vergiftungserscheinungen hervor. Das Tier ist nur etwas träger, sitzt meist ruhig in

der Hockstellung, reagiert auf Reize, ohne daß die Reflexerregbarkeit wesentlich gesteigert wäre. Eine Probe aus einer anderen Darstellung veränderte ihre Farbe nach längerem Kochen mit konzentrierter Salzsäure nicht; demnach geht das Gift aus saurer Lösung nicht in den Äther über.

Versetzt man die Flüssigkeit, die durch die vorausgegangenen Ätherausschüttelungen kaum eine lichtere Färbung angenommen hat, mit Kalilauge bis zur stark alkalischen Reaktion, so trübt sie sich und es bilden sich nach längerem Stehen ölige, hellgelbe Tröpfchen, die an den Gefäßwandungen festhaften.

Dieser alkalischen Flüssigkeit läßt sich nun der wirksame Körper mit Äther in wiederholten Ausschüttelungen vollständig entziehen. Es erzeugt zwar Phosphorwolframsäure in der wieder angesäuerten Flüssigkeit noch einen voluminösen Niederschlag, doch befindet sich in dem nach der Zerlegung mit Barythydrat gewonnenem Filtrate und nach der Befreiung desselben vom Baryte kein wirksamer Körper mehr.

Wird der Äther verdunstet und ein kleiner Teil des honiggelben Rückstandes mit konzentrierter Salzsäure gekocht, so entsteht erst nach minutenlangem Sieden eine ganz schwache Violettfärbung; nach 24 Stunden ist die Flüssigkeit aber prachtvoll blaurot geworden, nach einigen Tagen blau, um nach noch längerem Stehen wieder nahezu farblos zu werden. Irgendein Körper schied sich bei dieser Behandlung mit Salzsäure nicht aus. Es ist demnach ein zeitlicher Unterschied im Eintreten der von Faust (l. c. Bd. XLIII. S. 87) für die Alkaloide des gefleckten Salamanders angegebenen Farbenreaktion zu beobachten.

Daß es sich aber mit Sicherheit um einen Körper handelt, der vom Samandarin und Samandaridin der Autoren verschieden ist, beweist seine Löslichkeit in Äther, während für die beiden genannten, von Zalesky und Faust im Feuersalamander gefundenen Alkaloide die Unlöslichkeit in Äther hervorgehoben wird und die Darstellung zum Teil auf dieser Eigenschaft beruht. Von anderen Unterschieden soll weiter unten gesprochen werden.

Für den neuen Körper, der sich an die beiden, bisher bekannten Salamanderalkaloide eng anreiht, schlage ich den Namen Samandatrin vor.

Die weitere Reinigung des Samandatrins geschah in der Weise, daß zuerst die Lösung in schwefelsaurem Wasser, dann nach Zusatz von Kalilauge mehrfach mit Äther ausgeschüttelt wurde. Aber selbst nach oftmaliger Wiederholung dieses Vorganges blieb nach

der Verdunstung des Äthers ein immer noch hellgelb gefärbter, klarer Sirup zurück, der sich an der Luft und im Exsikkator nicht veränderte, nicht kristallisierte und, physiologisch geprüft, von intensiver Giftigkeit war.

Dieses freie Samandatrin löst sich in kaltem Wasser und Alkohol sehr schwer, leichter in Äther und Chloroform und sehr leicht in warmem Amylalkohol.

In einer Lösung 1 : 2000 bewirkt Jodjodkalium, Quecksilberjodidjodkalium und Phosphorwolframsäure sofort auftretende gefärbte Trübungen; erst nach längerem Stehen setzen sich voluminöse Niederschläge ab. Platinchlorid bewirkt erst nach längerer Zeit einen gelben Niederschlag (bei stärkerer Konzentration entsteht er sofort), der unter dem Mikroskope aus Kristallrosetten oder Sphäriten besteht. In der Wärme tritt aber eine Zersetzung ein, so daß man die Reinigung des Platindoppelsalzes durch Umkristallisation nicht erreichen kann. Ganz ähnlich verhält es sich mit den Niederschlägen, die mit Goldchlorid erzeugt werden. Bromwasser fällt gelblichweiße Flocken schnell aus der Samandatrinlösung, die sich nach dem Erwärmen lösen, beim Erkalten aber nur unvollkommen wieder abscheiden. Lösungen des freien Samandatrins reagieren alkalisch; es handelt sich demnach um ein Alkaloid.

Wird Samandatrinlösung mit soviel stark verdünnter Schwefelsäure versetzt, bis die alkalische Reaktion verschwunden ist, und dann langsam auf dem Wasserbade verdampft, so entstehen bis 5 mm lange, sehr dünne, reinweiße Kristallnadeln oder bis 2 mm große Rosetten. Meist aber sind die Kristalle mit freiem Auge nur eben noch sichtbar. Wegen der Schwerlöslichkeit des Sulfates muß die Reinigung durch Umkristallisieren aus viel Wasser erfolgen, ergibt dann aber ein schneeweißes, sehr lockeres und feines Kristallmehl, das sich ohne Zersetzung bei 100° trocknen läßt.

Aus einem Salamander gewinnt man nach der beschriebenen Arbeitsweise ungefähr 1 mg des reinen Samandatrinsulfates.

Da sich aus dem mehrfach gereinigten, ungefärbten, schwefelsauren Salze nach Zusatz von Kalilauge zur Lösung wieder ein, wenn auch nur schwach gelbliches Alkaloid mittelst Äther ausschütteln läßt, dürfte diese Färbung dem Samandatrin eigentümlich sein und nicht von verunreinigenden Farbstoffen herrühren.

Mit konzentrierter Salzsäure auf dem Wasserbade zur Trockene verdampft, bildet sich bei geringer Gasentwicklung ein kristallinischer, weißer Rückstand, der stellenweise eine ganz zarte bläuliche Färbung

erkennen läßt. Wird der Vorgang einige Male wiederholt, so entsteht schließlich ein blauer, amorpher Rückstand.

Mit Salpetersäure zur Trockene verdampft, erhält man eine weiße Kruste, die mit Ammoniak oder Natronlauge befeuchtet, die Farbe nicht ändert (vergl. Faust, l. c. Bd. XLI. S. 236). Konzentrierte Schwefelsäure färbt sich nach einigen Stunden blaßgelblich, bei noch längerer Einwirkung (durch Tage) tritt ein blaßvioletter Farbenton auf, der mit der Zeit an Intensität etwas gewinnt.

Infolge des geringen Materials, welches wegen der vorgerückten Jahreszeit nicht vermehrt werden konnte, da die Tiere bereits in ihren Schlupfwinkeln versteckt sind, wurde bisher nur eine Verbrennung des mehrfach gereinigten Samandatrinsulfates vorgenommen. Aber auch für diese eine Verbrennung reichte das Material nur notdürftig aus. Es soll daher im nächsten Sommer die wahrscheinliche Formel $(C_{42}H_{74}N_4O_6)H_2SO_4 = (C_{21}H_{37}N_2O_3)_2 . H_2SO_4$ auf ihre Stichhaltigkeit geprüft werden.

0,0998 g Samandatrin gibt 0,2263 CO_2 = 0,0617 C = 61,84 Proz. C
0,0998 g " " 0,0815 H_2O = 0,00906 H = 9,07 Proz.
0,1058 g " " 4,67 ccm N bei 23,3° und 760,5 mm = 0,00526 N = 4,97 Proz.

Bei diesem relativ hohen H-Gehalt und so wenig Stickstoff ist die Menge der verbrannten Substanz unbedingt zu klein gewesen, um einwandfreie Resultate zu erhalten.

Auch die Beantwortung der Frage, ob es sich um einen Pyridin- oder Chinolinabkömmling handelt, muß für eine spätere Zeit zurückgestellt werden. Bisher ist nur Pyrrol durch die Fichtenspanreaktion unter den Bestandteilen der Zersetzungsprodukte bei der trockenen Destillation erwiesen.

Erwähnenswert ist schließlich der stark haftende bittere Geschmack des Samandatrinsulfates.

Um nicht in denselben Fehler der Untersucher vor Faust zu verfallen, wurde alle Aufmerksamkeit angewendet, um ein eventuell vorhandenes zweites Alkaloid aufzufinden. Doch erwies sich das Samandatrinsulfat wegen der einheitlichen Kristallform und der Löslichkeitsverhältnisse als reiner Körper.

Über den Sitz des Giftes im Tierkörper kann ich derzeit noch nichts Sicheres aussagen.

II. Tierversuche.

Es wurde zu allen unten beschriebenen Versuchen nur das analysenreine Samandatrinsulfat in wässriger Lösung angewendet.

Infusorien, besonders Paramaezium und Opalina aus dem Froschdarme stellen zwar in der Giftlösung etwas ihre Beweglichkeit ein, doch hält das Spiel der Cilien stundenlang an.

Auf Schnecken und Schmetterlingsraupen wirkt das Samandatrin lähmend, doch treten solche Vergiftungserscheinungen erst nach großen Dosen auf. Die Tiere erholen sich aber auch aus dem Stadium der vollständigen Lähmung nach Stunden oder Tagen nicht selten vollständig. Bei einem Laufkäfer (Carabus) traten vorübergehende Krämpfe der Extremitäten auf, die aber rasch einer Lähmung Platz machten.

Eidechsen zeigen nach subkutaner Injektion von 0,5 mg ein wenig ausgeprägtes Krampfstadium mit folgender totaler Lähmung, aus welcher Erholung nach vielen Stunden möglich ist.

Versuche am Froschmuskel: Der Gastrocnemius einer Temporaria oder einer Esculenta wird in das Myographion gespannt und die Zuckung des unvergifteten Muskels auf elektrischen Reiz wird auf die berußte Trommel gezeichnet. Diese Zuckungskurven ändern sich nach Aufpinselung oder intramuskulärer Applikation des Giftes nicht.

Vom Ischiadikus aus galvanisch gereizt, zuckt der vergiftete Muskel bei derselben Stromstärke wie vor der Vergiftung. Das Samandatrin wirkt demnach weder auf die Muskelsubstanz, noch auf die Endigungen der motorischen Nerven. Mehrere Tropfen einer konzentrierter Giftlösung rufen im Katzenauge keine Erscheinungen hervor.

Wirkung auf das Froschherz: Da mir ein Williamscher Apparat nicht zur Verfügung stand, konnte die Herzwirkung nur am gefensterten Frosche beobachtet werden. In jedem Versuche konnte eine, wenn auch nur geringe Pulsverlangsamung festgestellt werden, die durch Atropin aber sicher hintangehalten wird. Es werden demnach die Hemmungsapparate des Herzens durch das Samandatrin erregt:

Zeit	Nr. 1. Esculenta gefenstert.
0 Min.	53 Herzschläge in der Minute.
5 "	52 " " " "
10 "	53 " " " "
11 "	0,5 mg Samandatrinsulfat in den rechten Schenkellymphsack gebracht.
15 "	50 Herzschläge in der Minute.
30 "	49 " " " "
40 "	48 " " " "
60 "	45 " " " "
1 Std. 20 Min.	43 " " " "

Zeit	Nr. 2. Esculenta gefenstert.
0 Min.	55 Herzschläge in der Minute.
10 „	54 „ „ „ „
22 „	0,5 ccm einer 0,5proz. Atropinlösung in den rechten Schenkellymphsack gebracht.
30 „	55 Herzschläge in der Minute.
33 „	0,5 mg Samandatrinsulfatlösung in den link. Schenkellymphsack gebracht.
50 „	56 Herzschläge in der Minute.
1 Std. 30 Min.	54 „ „ „ „
2 Std.	55 „ „ „ „

A. Allgemeinerscheinungen am Frosch.

Bringt man in den Rückenlymphsack einer beliebigen Froschart 0,25—0,5 mg der Giftlösung, so treten auch nach längerer Zeit keine markanten Vergiftungssymptome auf; das Tier sitzt meist ruhig in der gewohnten Hockstellung und reagiert auf Erschütterungen der Unterlage nur in geringem Grade. Reizt man etwa 20 Minuten nach der Injektion die Gegend der Trommelfelle oder die Nasenlöcher, so erfolgen meist keine Fluchtversuche des vorher lebhaften Frosches, sondern er hebt sich auf den gespreizten Beinen hoch von der Unterlage ab, zieht den Kopf zwischen die Vorderfüße und krümmt den Rücken derartig bogenförmig, daß öfters ein regelrechter Purzelbaum geschlagen wird. Aus der Rückenlage gelangt aber dann das Tier sofort wieder in die Hockstellung. Häufig schreit der Frosch bei Berührungen; die Atemfrequenz ist deutlich gesteigert.

Ganz ähnliche Bilder konnte ich bei Strychninvergiftungen beobachten, wenn sehr kleine Dosen (0,005 mg mehrmals im Tage) in den Rückenlymphsack gebracht wurden, oder wenn der Frosch in einer sehr verdünnten wässrigen Lösung (0,2 mg auf 100,0 Brunnenwasser) einige Tage zubringen mußte. Es fehlen dann die typischen Strychninkrämpfe gänzlich und das Bild ähnelt der Pikrotoxinvergiftung bis auf die Konvulsionen auffallend.

Als Beispiel diene folgender Versuch.

Zeit	Frosch in Brunnenwasser, 100 g, mit 0,2 mg Strychn. nitr.
24 Std.	Springt gut, Pikrotoxinstellung angedeutet, Reflexe nicht gesteigert, schreit bei Berührung.
30 Std.	Pikrotoxinstellung sehr deutlich auf Reiz.
48 Std.	Ebenso, Reflexe etwas erhöht, überschlägt sich einigemale und stößt langgezogene Schreie aus. Keine Krämpfe. Sitzt ohne Reiz ruhig und träge in der Hockstellung, geht aber bei jeder Berührung in die Pikrotoxinstellung über.
60 Std.	Strychnintetanus angedeutet.

Erhält der Frosch größere Dosen Samandatrin (1—3 mg), so treten etwa nach Ablauf einer Viertelstunde lebhafte Krämpfe auf, welche anfangs klonischen, später ausgesprochenen tetanischen Charakter haben. Vor dem scheinbar spontanen Ausbruch der Konvulsionen, die häufig mit lebhaften Schreien beginnen, sitzt der Frosch ganz ruhig, schrickt beim Klopfen auf die Unterlage stark zusammen und nimmt auf stärkeren Reiz gern die „Pikrotoxinstellung“ ein. Nachdem die Konvulsionen 1—2 Minuten angehalten haben, stellt sich ein typischer, sehr starker Opisthotonus ein, der den vollsten Gegensatz zur vorher beschriebenen Stellung bildet. Die Füße sind weit vom Körper gespreizt, nach aufwärts gekrümmt, so daß nur ein Teil des Bauches die Unterlage berührt. Dann werden plötzlich die Hinterbeine nach rückwärts geschnellt und es beginnt ein Tetanus, der mehrere Minuten ohne Unterbrechung anhält und dem Strychninkrampfe völlig gleicht. Dann stellen sich immer länger währende Pausen ein, Berührungen des Körpers oder Erschütterungen der Unterlage lösen immer neuerlichen Tetanus aus, bis spätestens eine Stunde nach Ausbruch der Krämpfe vollständige Lähmung eingetreten ist. In diesem Stadium bringen Reize keine Reaktion mehr hervor, das Herz schlägt schwach und langsam und nur ganz ausnahmsweise trat Erholung ein. Ein neuerliches Auftreten der Krampferscheinungen wurde nicht beobachtet.

Manchmal war das Vergiftungsbild etwas anders, indem die Konvulsionen gänzlich fehlten und die Krämpfe gleich mit dem Opisthotonus begannen und in den Tetanus übergingen.

Die Samandatrinvergiftung hat demnach manches Gemeinsame mit der Pikrotoxin- und Strychninwirkung und stimmt im wesentlichen mit dem Vergiftungsbilde überein, welches man von den Alkaloiden des gefleckten Salamanders kennt. Nur sind die Frösche in unserem Falle vor Beginn der Krämpfe auffallend ruhig und der Verlauf der Vergiftung ist ein rascherer. Außerdem können bei den Krämpfen die beiden Hauptformen zeitlich genau auseinander gehalten werden, da eine Mischung beider gewöhnlich nicht auftritt.

Wie es aus den vorhergehenden Versuchen zu erwarten war, befallen die Krämpfe die vorderen und hinteren Extremitäten eines Frosches gleichzeitig, auch wenn vor der Vergiftung die Bauchaorta unterbunden war. Ist nach Ablauf der Krämpfe die vollständige Lähmung eingetreten, so reagieren die Muskeln noch immer auf ganz schwache elektrische Reize, sei es bei direkter Berührung oder vom Nerven aus.

Wegen Mangels an lebendem Materiale konnte das Gift auf seine

Wirksamkeit dem Alpensalamander selbst gegenüber noch nicht geprüft werden; nach Phisalix wirkt das aus dem gefleckten Salamander dargestellte „Salamandrinchlorid“ auf den Träger selbst giftig und zwar in Dosen von 0,1—1,0 mg. Obwohl ich mehreren Erdsalamandern bis zu 2 mg Samandatrinsulfat injizierte, traten weder Krämpfe noch Lähmungen ein; nur die Bewegungen wurden träger und die Atmung schien etwas beschleunigt. Nach P. Kammerer[1]) leiden erwachsene Salamander in der Gefangenschaft manchmal an einer Krankheit, die sich in abnorm starker Absonderung der Drüsensekrete und gleichzeitigen Krämpfen äußert. Letztere können so heftig sein, daß sich der Körper des Tieres so stark dorsalwärts krümmt, daß sich Kopf und Schwanzspitze berühren. Chlornatrium soll ähnliche Erscheinungen auslösen können.

Ob dem Samandatrin eine Wirkung auf das Blut zukomme, wie es Dutartre vom Samandarin behauptet, wurde noch nicht festgestellt.

B. Versuche an Warmblütern.

Vögel: Ein Kreuzschnabel (Loxia) erhält 0,175 mg Samandatrinsulfat unter die Rückenhaut. Nach 2 Minuten beginnen Krämpfe in der Kopf- und Halsmuskulatur, der Schnabel wird in raschem Wechsel geöffnet und geschlossen, die Atmung ist stark beschleunigt. Nach 4 Minuten steht der Schnabel dauernd weit offen, dann setzen plötzlich allgemeine Konvulsionen ein, Kot geht ab. Nach 6 Minuten schreit der Vogel, schlägt heftig mit den Flügeln, liegt dabei flach auf der Unterlage, ohne sich aufrichten zu können, und drängt immer nach rückwärts. Plötzlich hört die stark beschleunigte Atmung auf und der Tod erfolgt nach kurzen, sehr heftigen Erstickungskrämpfen. Herzstillstand einmal in Systole beobachtet, sonst immer nur in schwacher Diastole.

Kaninchen: Die Vergiftungserscheinungen beim Kaninchen und Warmblüter überhaupt ähneln denen beim Kaltblüter sehr, nur sind relativ geringere Dosen nötig, um die Krämpfe zu erzeugen. Die kleinste tödliche Giftmenge pro 1 kg Kaninchen beträgt 2 mg bei subkutaner und 1,3 mg bei intravenöser Applikation. Das Samandatrin steht demnach in bezug auf seine Wirkungsstärke zwischen dem Samandarin und dem Samandaridin. Dem Tode geht immer die Atmungslähmung voraus, während im Anfange der Vergiftung immer starke Beschleunigung der Atmung zu beobachten ist.

---

1) Beitrag zur Erkenntnis der Verwandtschaftsverhältnisse von Salamandra atra und maculosa. Archiv f. Entwicklungsmechanik. Bd. XVII. Heft 2. 1904.

Versuch: Ein 2250 g schweres Kaninchen bekommt 1,5 mg Samandatrinsulfat subkutan, die Atmungsfrequenz wird mit dem Apparate von Marey auf der berußten Trommel aufgezeichnet. Normal sind 130 Atemzüge in der Minute. Die Frequenz steigt nach 10 Minuten nach der Injektion auf 199, nach weiteren 5 Minuten auf 217. Eine Viertelstunde später macht das Tier einige unkoordinierte Bewegungen mit den Vorderfüßen und bekommt leichte Zuckungen in der Gesichtsmuskulatur. Nach längerer Zeit tritt vollständige Erholung ein.

Faust gibt bei seinen Versuchen mit den Alkaloiden des gefleckten Salamanders an, daß nach eingetretenen Krämpfen, weder beim Frosche, noch beim Warmblüter je eine Erholung zu beobachten war, und vergleicht mit der Salamandergiftwirkung die Erscheinungen bei der Wutkrankheit, der Lyssa (l. c. Bd. XLIII. S. 88).

Beim Samandatrin konnte ich hingegen doch, wenn auch nur ausnahmsweise, auch nach dem Eintritte der Krämpfe Erholung eintreten sehen, wie folgender Versuch es dartut.

Ein 1050 g schweres Kaninchenweibchen bekommt in halbstündigen Pausen je 0,5 mg Samandatrinsulfat subkutan. Nach der dritten Injektion ist nur etwas gesteigerte Reflexerregbarkeit zu beobachten. Als aber die Dosis zum vierten Male wiederholt wird, beginnen sehr bald Gesichtskrämpfe, die sich rasch steigern, auf den Hals und die vorderen Extremitäten übergreifen und sich in starkem Zähneknirschen, Rückwärtsdrängen, Spreizen und Scharren der Vorderbeine äußern. Dabei besteht starker Speichelfluß, der, nebenbei bemerkt, auch am kurarisierten Tiere auftritt. Dann fällt das Kaninchen auf die Seite, macht lange Zeit vergebliche Versuche sich aufzurichten, bis es ihm endlich gelingt. Der ganze Anfall dauert 13 Minuten. Opisthotonus ist nur angedeutet; es tritt bald völlige Erholung ein, und das Tier frißt eine Stunde nach Beginn der ersten Krampfsymptome wieder eifrig.

Ist dagegen einmal der typische Opisthotonus oder sind die Streckkrämpfe aufgetreten, wie es bei der intravenösen Beibringung oft fast plötzlich der Fall ist, dann scheint eine Erholung ausgeschlossen zu sein.

Blutdruckversuche: Nach jeder Injektion von Samandatrinsulfat in die Vene tritt deutliche Blutdrucksteigerung ein, die von den Krämpfen ganz unabhängig ist. Eine ähnliche Herabsetzung der Pulsfrequenz wie beim Froschherzen konnte in einzelnen Fällen zwar auch beobachtet werden, doch blieb in den meisten Fällen diese Verlangsamung der Herzaktion aus. Dagegen tritt fast immer

eine deutliche Zunahme der Höhen der einzelnen Pulswellen ein (von 5 mm bis auf 3 cm).

Als Beispiel führe ich folgenden Versuch an:

Ein kurarisiertes Kaninchen (2500 g) bekommt eine Kanüle in die Carotis und eine in die V. saphena; künstliche Atmung, Kymographion usw. Nerven unverletzt.

Zeit	Blutdruck in mm Hg.	Puls	Bemerkungen
θ	106	55	Normal, dann Kurare.
1 Min.	100	60	—
6 Min.	98	57	—
7 Min.	—	—	Kurare.
7 Min. 30 Sek.	100	57	Höhe der Pulswellen 4 mm.
8 Min.	—	—	Samandatrin 1 mg. Kein Krampf während des Ansteigens des Blutdrucks. Höhe der Pulswellen 3 cm.
9 Min.	170	57	—
12 Min.	160	60	Die Höhe der Pulswelle beträgt noch 7 mm.
17 Min.	120	57	Der Blutdruck ist allmählich bis auf 120 mm gefallen.
18 Min.	—	—	Samandatrinsulfat 0,5 mg.
19 Min.	160	56	Der Druck ist nach der Injektion nicht plötzlich wie beim ersten Male gestiegen, sondern allmählich in 40 Sek. Die Höhe der Pulswellen hat nur um 2 mm zugenommen.
22 Min.	106	58	Die Senkung erfolgte allmählich.
23 Min.	—	—	Samandatrinsulfat 0,5 mg.
24 Min.	130	57	Die Wirkung trat nach 40 Sek. sofort ein.
26 Min.	106	—	—
27 Min.	100	—	Samandatrinsulfat 1 mg. Der Druck sinkt bis auf 100 mm, hebt sich dann allmählich.
28 Min.	140	60	—
30 Min.	130	63	—
31 Min.	—	—	Atropin. sulf. 3 mg. Der Druck sinkt rasch, die Höhe der Pulswellen wird um die Hälfte kleiner.
35 Min.	100	—	—

Die vorliegende Arbeit läßt, soweit das gegenwärtig bereits tunlich erscheint, folgende Schlußfolgerungen zu:

1. Das Samandatrin ist das Alkaloid aus Salamandra atra und unterscheidet sich vor allem durch seine Löslichkeit in Äther von

den beiden Alkaloiden der Salamandra maculosa, an die es sich sonst eng anschließt.

2. Die Tierversuche an Kalt- und Warmblütlern erscheinen noch ergänzungsbedürftig, doch machen es die Beobachtungen am Kaltblütler wahrscheinlich, daß der Angriffspunkt des Giftes, soweit es sich um seine motorische Wirkung handelt, im Zentralnervensysteme liegt. Das Gesamtbild der Vergiftung läßt das Samandatrin in die Gruppe der Krampfgifte einreihen.

3. Die Wirkung des Giftes auf Herz, Atmung und die Steigerung der Reflextätigkeit müssen, ehe diesbezügliche Schlüsse gezogen werden können, noch weiter verfolgt werden.

IX.

Aus dem pharmakologischen Institut zu Marburg a. L.

Pharmakologische Untersuchungen über Corydalisalkaloide.

Von

Friedrich Peters, Assistenten des Instituts.

(Mit 1 Kurve.)

Die Corydalis cava Schwgg. (s. tuberosa DC., s. Fumaria cava L., s. Bulbocapnus cavus Bernh.; Hohlwurz, gemeiner Lerchensporn; Corydale à racine creusse) bildete im Mittelalter ein geschätztes Heilmittel; so heißt es in dem „Kreutterbuch Andreae Matthioli, bearbeitet von Joachimo Camerario, Nürnberg 1526", daß „das Kraut der Corydalis s. Split. s. Herba Sclavonica sehr in dem Grimmen gerühmt wurde. Die bitter schmeckende Wurzel, in Wein gesotten, brauchte man zu den Krankheiten des Hauptes und der Nerven, ferner zu dem Zittern, Schmerzen und Lähmen der Glieder". Die Wurzelknollen führten den Namen Radices Aristolochiae cavae und werden oft erwähnt, ohne daß präzise Angaben über ihre Wirkung vorliegen; allmählich verschwanden sie aus dem Arzneischatze, wie wir bei Geiger (1)[1]) lesen: (scl. radix) solummodo a medicis veterinariis praescribitur; radix, sane efficax, digna quae a medicis magis aestimetur. Jetzt soll sie auch von den Tierärzten nicht mehr verwandt werden.

Während so das Interesse der Therapeutiker an der Corydalis sank, wurde sie in der Chemie, seit Wackenroder im Jahre 1826 das erste Alkaloid aus ihr darstellte, der Ausgangspunkt für zahlreiche Untersuchungen; besonders erfolgreich wurden dieselben, als E. Schmidt seine Schüler Nölle, Ziegenbein (2), **Martindale**, Bruns (5) und vor allem Gadamer (3, 4) veranlaßte, die

1) Diese Ziffern beziehen sich auf das Literaturverzeichnis am Schlusse dieser Arbeit.

Alkaloide der Wurzelknollen von Corydalis cava zu studieren. Betreffs der genaueren chemischen Eigenschaften der Corydalisalkaloide muß ich auf die angeführten Arbeiten verweisen, wo auch Literaturangaben über die älteren Untersuchungen gegeben sind.

Gadamer gelang es, durch ein spezielles Verfahren nicht nur die Ausbeute erheblich zu vergrößern, sondern auch außer drei noch nicht näher studierten drei andere wohlcharakterisierte neue Alkaloide: Isocorybulbin, Corycavamin, Corydin, zu entdecken. Gadamer glaubt, daß außer den 11 sicher vorhandenen Alkaloiden noch weitere in den Corydalisknollen gefunden werden, so daß die „Corydalis ein würdiges Seitenstück zu Papaver somniferum" bildet.

Die kristallisierten 8 Alkaloide teilt er auf Grund ihrer Basizität und ihres Verhaltens gegen alkoholische Jodlösung in folgende drei Gruppen:

1. Corydalisgruppe: schwache Basen, die bei der Oxydation mit alkoholischer Jodlösung in berberinartige Verbindungen übergehen; ihre O-Atome sind in Methoxyl- und Hydroxylgruppen gebunden:

a) Corydalin $C^{22}H^{27}NO^4$,
b) Corybulbin $C^{21}H^{25}NO^4$,
c) Isocorybulbin $C^{21}H^{25}NO^4$.

2. Corycavingruppe: mittelstarke Basen, gegen Jodlösung nicht beständig; die Bindungsweise ihrer O-Atome ist nicht bekannt, keine Methoxyl- und Hydroxylgruppen:

a) Corycavamin $C^{21}H^{21}NO^5$,
b) Corycavin $C^{23}H^{23}NO^6$.

3. Bulbocapningruppe: starke Basen liefern mit alkoholischer Jodlösung keine gut charakterisierten Oxydationsprodukte; die O-Atome sind durch Methoxyl- und Hydroxylgruppen angefügt:

a) Bulbocapnin $C^{19}H^{19}NO^4$,
b) Corydin $C^{21}H^{23}NO^4$ oder $C^{21}H^{25}NO^4$.

Zu dieser Gruppe rechnet er ferner:

c) Corytuberin $C^{19}H^{23}NO^4$,

obwohl es eine weit schwächere Base ist wie a und b, und auch insofern eine Ausnahmestellung allen andern gegenüber einnimmt, als es in Äther unlöslich ist und aus diesem Grunde, gesondert von den übrigen, bei der Darstellung gewonnen wird.

Die aufgeführten Alkaloide, welche im hiesigen pharmazeutischen Institute dargestellt waren, wurden uns von Herrn Geheimrat E. Schmidt und Herrn Professor Gadamer freundlichst zur Verfügung gestellt. Es schien uns von besonderem Interesse, ihre

Wirkungen mit denen der Papaverazeenalkaloide, die zu einem großen Teile von H. Meyer (7) festgestellt wurden, zu vergleichen und zu sehen, inwieweit die morphologische Verwandtschaft zwischen den Papaverazeen und Fumariazeen sich auch in ihrem pharmakologischen Verhalten ausspricht.

Da die Mengen, welche uns überlassen werden konnten, größtenteils sehr klein waren, konnten wir in den meisten Fällen nur die Hauptsymptome der einzelnen Intoxikationen feststellen und mußten vielfach auf eine genauere Analyse der Erscheinungen verzichten.

Beim Herstellen unserer Lösungen gingen wir stets von der Base aus, welche in säurehaltigem Wasser gelöst wurde, worauf wir mit Na^2CO^3 neutralisierten und mit destilliertem Wasser auffüllten. Eine vollkommene Neutralisation gelang bei keinem der Alkaloide, jedoch war die saure Reaktion in den meisten Fällen so minimal, daß sie keine Berücksichtigung zu finden brauchte; nur beim Corybulbin und Isocorybulbin mußten wir, um wenigstens für einige Zeit dieselben in Lösung zu halten, einen nennenswerten Säureüberschuß bestehen lassen. Der angegebene Wert unserer Lösungen bezieht sich natürlich stets auf den Gehalt an Base, wie aus der Herstellung hervorgeht.

Die Versuche wurden an Fröschen, deren beide Arten stets gleichsinnig reagierten, Meerschweinchen, Kaninchen, Katzen und Hunden angestellt.

I. Corydalin.

1. Versuche an Fröschen.

Die wirksame Dosis beginnt bei 0,005 g Base; tödlich sind erst mehrere Zentigramme.

Das allgemeine Vergiftungsbild möge man aus folgendem Beispiele ersehen:

13. Januar 1903. Rana tempor. mit 25 g.

5 h. 50 m. 0,03 Corydal. (phosphor., 2proz.) in den Bauchlymphsack.

5 h. 55 m. Die normale hockende Stellung beginnt zu schwinden infolge schlaffer Haltung der vorderen Extremitäten, jedoch wird der Kopf noch aufrecht gehalten. Versucht spontan zu springen, was gleichfalls bei der ungenügenden Benutzung der vorderen Extremitäten ungeschickt erfolgt.

5 h. 57 m. Mechanischer Reiz (Kneifen einer Pfote) ruft einen ungeschickten Sprung hervor (fällt auf die Seite); Kopf sinkt immer mehr nach vorne.

5 h. 59 m. Passive Rückenlage erregt anhaltende Umdrehungsversuche, welche bei ihrer unzweckmäßigen Ausführung erfolglos bleiben. Reflexe erhalten; Atmung sistiert.

6 h. Frosch liegt ohne jede willkürliche Bewegung da; Schnauze berührt die Unterlage.

6 h. 15 m. Mechanischer Reiz ohne Erfolg; passive Rückenlage wird ohne Reaktion ertragen; Nickhaut ist vorgezogen; stärkere Berührung derselben erzeugt Lidschluß.

6 h. 30 m. Reflexe erloschen.

8 h. 30 m. Liegt gelähmt da; Kneifen einer Pfote: schwache Bewegung dieser Pfote und einige kurze Atemzüge.

14. Januar 1903 morgens tot aufgefunden.

Betrachtet man das beschriebene und das Resultat der anderen mit gleicher Dosis angestellten Experimente, so kann man auf Grund des Verhaltens der sensiblen Reflexe ohne weiteres zwei Stadien unterscheiden: das erste bei erhaltenen Reflexen, das zweite bei erloschenen. In Fällen, wo die Vergiftung leichter verlief, war nur das erste Stadium ausgebildet.

Vergleicht man das Anfangsstadium mit den Erscheinungen der Morphiumvergiftung beim Frosche, so ist eine Ähnlichkeit der Corydalinvergiftung mit dem ersten Stadium der Morphiumvergiftung, dem sogenannten narkotischen, unverkennbar. Witkowski (8) hat bekanntlich die Erklärung für dieses Vergiftungsbild gegeben, indem er darauf hinwies, daß diese Erscheinungen denjenigen entsprechen, welche Goltz erhielt, wenn er seinen Fröschen sukzessive das Großhirn, die Vierhügel, das Kleinhirn und die Medulla oblongata abtrug. Daß natürlich durch das Gift die einzelnen Funktionen nicht so scharf und sukzessiv ausgeschaltet werden, wie bei der operativen Entfernung der einzelnen Zentren, ist leicht erklärlich. Sobald der Frosch die Rückenlage erträgt, also die Medulla oblongata in Mitleidenschaft gezogen ist, bemerkt man, wie beim Morphium, anfangs ein Unregelmäßigwerden und periodisches Aussetzen der Atmung, darauf vollkommenes Sistieren derselben; in diesem Stadium bekommt man dann, so lange überhaupt noch Reflexe vorhanden sind, auf sensible Reize einige stoßende, hastige und vertiefte Atemzüge; Witkowski hat diese Erscheinung als Krampfatmen bezeichnet. Eine Erklärung des Phänomens hat Witkowski nicht nachgewiesen; sie scheint mir in der Annahme zu liegen, daß zwar das bulbäre Atemzentrum unerregbar geworden ist, nicht aber die akzessorischen spinalen Respirationszentren, deren Existenz bekanntlich Langendorff nachgewiesen hat. Dieser selbst gibt Analogien zu unseren Beobachtungen in seinen mit Nitschmann ausgeführten Experimenten an dekapitierten Tieren, bei denen es ihnen gelang, wenn die spontane Atmung sistierte, auf äußere Reize Atemzüge auszulösen, und zwar

bei strychninisierten auf Anblasen, bei unvergifteten durch stärkere sensible Reize (9).

Bei schwächeren Graden der Vergiftung entwickeln sich, nachdem so alle Teile des Gehirns außer Tätigkeit gesetzt sind, keine weiteren Symptome, abgesehen davon, daß die Reflexe ein wenig abgeschwächt sind; das Tier erholt sich. Ist die Vergiftungsdosis aber größer, so erlöschen allmählich die Reflexe, sowohl die taktilen, wie die chemischen; daß dies durch zentrale Lähmung bedingt ist, beweist der gleichmäßige Verlauf der Vergiftung in den beiden hinteren Extremitäten eines Frosches, bei dem die eine derselben durch eine Claude Bernardsche Unterbindung geschützt ist. Durch diese im fortgeschritteneren Stadium der Vergiftung auftretende Lähmung des Rückenmarks unterscheidet das Corydalin sich vom Morphium, wo bekanntlich auf das narkotische das tetanische Stadium folgen kann; auch wenn man einen Frosch derart vergiftet hat, daß er mehrere Tage sich in Narkose befindet, so beobachtet man niemals eine Steigerung der Reflexerregbarkeit, die ja zuweilen beim Morphium erst sehr spät auftritt. Da weiterhin bei den Vergiftungen nach Ligatur der einen Art. iliaca weder die zureichende Reizintensität, noch die Muskelzuckung, sei sie reflektorisch oder direkt hervorgerufen, irgendwelche Unterschiede auf beiden Seiten zeigten, so scheint eine Beteiligung der entsprechenden peripheren Apparate an der Vergiftung ausgeschlossen zu sein.

Von den sonstigen Organen ist nur noch das Herz an der Vergiftung beteiligt; den Erfolg dieser Seite der Corydalinvergiftung sieht man z. B. an folgendem Versuche:

15. Dezember 1902. Rana tempor. mit 30 g.

4 h. 18 m. 0,0005 Curare subkutan injiziert (Curarelösung war frei von Substanzen, welche auf das Herz einwirkten).

5 h. Herz durch ein sogenanntes Fenster der Beobachtung zugänglich gemacht; der Frosch bleibt für die Folge in einer geschlossenen feuchten Kammer; wesentliche Temperaturschwankungen waren ausgeschlossen.

5 h. 6 m. 28 As, Vs; die für die Frequenz des in situ beobachteten Froschherzens angegebene Zahl bezieht sich stets auf einen Zeitraum von 30 Sekunden.

5 h. 10 m. 28 As, Vs.

5 h. 18 m. 28 As, Vs.

5 h. 22 m. 0,01 Corydalin. (sulfur. 1 proz.) unter die Haut des rechten Oberschenkels — eine direkte Berührung des Herzens mit der Lösung war somit ausgeschlossen.

5 h. 27 m. 29 As, Vs.
5 h. 30 m. 29—30 As, Vs.
5 h. 35 m. 29 As, Vs; diastolische Erweiterung vergrößert, systolische Zusammenziehung verkleinert.
6 h. 20 m. 30—31 As, Vs.
6 h. 26 m. 0,01 Corydalin. (sulfur. 1 proz.) unter die Haut des linken Oberschenkels.
6 h. 30 m. 30 As, Vs.
6 h. 39 m. 28 As, Vs.
6 h. 44 m. 28 As, Vs.
6 h. 56 m. 26 As, Vs.
7 h. 24—25 As, Vs; eine Pause zwischen der aktiven und passiven Diastole des Ventrikels ist angedeutet.
7 h. 48 m. 20 As, Vs.
7 h. 58 m. 19 As, Vs.
8 h. 10 m. 18—19 As, Vs.
9 h. 10 m. 14—15 As, Vs.
11 h. 20 m. 12 As, Vs.
Herz stand am nächsten Morgen in weiter Diastole still.

Wie man sieht, ist die Einwirkung auf das Herz sehr gering und langsam eintretend; sie ist jedoch bei allen in dieser Richtung angestellten Versuchen nachzuweisen gewesen. Unter den Erscheinungen, welche auch am atropinisierten und am isolierten Herzen in derselben Weise auftreten, und daher unabhängig von den Hemmungsvorrichtungen und von den extrakardialen Apparaten, also auch des Gefäßsystems, zustande kommen, bemerken wir erstens hinsichtlich der Frequenz nach kleinen Dosen des Giftes zu Anfang eine geringe Steigerung derselben, die bei größeren Dosen nicht auftritt. Dieses Fehlen bei schneller verlaufenden Intoxikationen, und andererseits der Umstand, daß die Steigerung, falls sie eintritt, eine längere Zeit bestehen bleibt, deutet darauf hin, daß sie nicht reflektorisch zustande kommt, etwa durch Luftreizung des Herzens bei dem Öffnen des Glaskastens oder infolge sensibler Reizung bei der Injektion (11), sondern entweder so, daß das Corydalin an dem Ausgangspunkt für die rhythmischen Herzreize — sei derselbe nun muskulär oder nervös — anfänglich in geringer Weise reizend wirkt und in einem späteren Stadium erst lähmt, oder daß die negative Chronotropie überkompensiert wird durch eine gleichzeitig einsetzende, aber schnell vorübergehende direkte Reizung des Muskels, indem dadurch der Schwellenwert für den die Kontraktion auslösenden Reiz kleiner wird. In ähnlicher Weise erklären Harnack und Witkowski (13) die von ihnen beim Chloralhydrat und verwandten Körpern beobachtete anfängliche Frequenzsteigerung.

Wie schon erwähnt, folgt auf die Steigerung eine Herabsetzung der Frequenz, die nun deutlich ausgesprochen ist. Außer diesen Änderungen der Frequenz haben wir aber noch eine Reihe von Störungen, von denen bald die einen, bald die anderen mehr oder minder ausgeprägt sind, so daß ein äußerst wechselndes Bild der Herzvergiftung entsteht. In der Schilderung dieser übrigen Erscheinungen schließe ich mich an Alcock und Meyer (14) an, welche dieselben bei Gelegenheit des Studiums der Carpainvergiftung genauer untersucht und analysiert haben; sie geben an, was auch ich beobachten konnte, daß außer der Verlangsamung eine diastolische Erschlaffung und Störungen sowohl der Energie wie des Rhythmus der Ventrikelsystolen eintreten: die ersteren erscheinen, abgesehen von einer allgemeinen Abnahme der Systolenenergie, teils als mehr oder weniger regelmäßig in periodischem Wechsel abnehmende Höhen der Systolen, teils als eine sukzessive Abnahme jeder zweiten Systole (Treppenbildung) bis zum vollkommenen Verschwinden derselben und damit Auftreten der Frequenzhalbierung; diese Störung des Rhythmus folgt entweder unvermittelt den Energiestörungen oder wird eingeleitet durch die sogenannte Gruppenbildung, d. h. Ausfallen erst der sechsten, dann der fünften Systole und so fort. Für eine bei einer Corydalinvergiftung auftretende Treppenbildung ist eine sehr charakteristische Kurve in der oben erwähnten Arbeit beigefügt. Auch Alcock und Meyer fanden, daß die Erscheinungen ohne Beteiligung der extrakardialen Apparate zustande kommen; und da ferner durch Versuche mit Anlegung der ersten Stanniusschen Ligatur eine wesentliche Beteiligung der im Sinus venosus gelegenen Apparate für das Zustandekommen der Vergiftungsphänomene ausgeschlossen werden konnte, so führen sie die Vergiftung auf myogene Störungen zurück, und zwar auf Schädigung der Anspruchsfähigkeit und Kontraktionsenergie des Ventrikels, die sie experimentell nachwiesen; daß auch eine Verzögerung der Reizleitung mitspielt, glauben sie annehmen zu müssen.

Wenn auch Alcock und Meyer nach Anlegung der ersten Stanniusschen Ligatur keine wesentliche Änderung im Ablauf der Vergiftungsphänomene fanden, so bedeutet das ja nur, wie sie selbst sagen, daß auch unabhängig von den im Sinus venosus gelegenen Apparaten die Erscheinungen zustande kommen; es wäre aber möglich, daß am intakten Herzen die Schlagfolge auch primär chronotrop beeinflußt wird. Nach folgendem Versuche scheint doch diese Annahme nicht ohne weiteres übergangen werden zu dürfen.

Zur Erklärung möchte ich hinzufügen, daß bei diesem Experimente in einer beim Bulbocapnin näher beschriebenen Weise Vorhof und Kammer

getrennt zeichneten und es so gelang, die Zeit für den Eintritt und Verlauf der einzelnen Phasen des Atriums und des Ventrikels zu bestimmen; nur beim Vorhof hat es bisweilen einige Schwierigkeiten, die Wendepunkte exakt zu ermitteln, da der Beginn der Richtungsänderungen seiner Kurve nicht immer vollkommen scharf zu erkennen ist; jedoch eliminiert sich der dadurch erhaltene Fehler durch den Vergleich mit den übrigen Werten. Die angegebenen Symbole beziehen sich auf die Engelmannsche Nomenklatur (15), und zwar bedeutet:

As, resp. Vs: Dauer der Systole von Vorhof, resp. Ventrikel;
Ad—As, Vd—Vs: Zeit vom Ende der (aktiven) Diastole bis zum Beginn der Systole;
As—Vs: Zeit vom Beginn der Systole des Vorhofs bis zum Beginn der Systole des Ventrikels, d. i. Überleitungszeit;
Ta, resp. Tv: Herzperiode, gemessen an der Zeit vom Beginn einer Systole bis zum Beginn der folgenden desselben Herzabschnittes.

Wir erhielten nun folgende Werte:

5. Dezember 1902. Rana tempor.

11 h. 30 m. 0,0005 Curare subkutan.
12 h. Suspendiert.
12 h. 56 m. As = 0,4 Sekunden; Vs = 0, 6 Sekunden.
Ad — As = 0,6 Sekunden; Vd = Vs = 0,2 Sek.;
As — Vs = 0,6 Sekunden;
Ta = 1,4 Sekunden; Tv = 1, 4 Sekunden.

	As	Ad—As	Ta	Vs	Vd—Vs	Tv	As—Vs
1 h. 25 m.	0,4	0,6	1,4	0,6	0,3	1,4	0,6
45 m.	0,00350 Corydalin unter den rechten Oberschenkel.						
55 m.	0,2	0,8	1,4	0,6	0,35	1,4	0,5
2 h. 10 m.	0,3	0,8	1,4	0,8	0,3	1,5	0,4
25 m.	0,3	0,8	1,6	0,7	0,25	1,5	0,5
40 m.	0,35	0,8	1,6	0,8	0,3	1.6	0,6
55 m.	0,35	0,8	1,6	0,8	0,4	1,6	0,6
3 h. 7 m.	0,0035 Corydalin unter den linken Oberschenkel.						
22 m.	0,2	1,1	1,8	0,8	0,45	1,8	0,4
40 m.	0,35	1,1	2,0	0,9	0,5	1,9	0,5
4 h.	0,35	1,2	2,0	0,9	0,5	2,1	0,5
30 m.	0,4	1,3	2,2	0,9	0,5	2,2	0,6
5 h.	0,45	1,1	2,1	0,9	0,55	2,2	0,6
20 m.	0,4	1,2	2,0	0,9	0,45	2,0	0,6
6 h.	0,4	1,1	2,0	0,8	0,55	2,1	0,6

Aus der Tabelle sieht man, daß die Dauer der Systolen von Vorhof und Ventrikel sich ziemlich gleichbleibt, ebenso die Überleitungszeit, daß aber das Verharren des Atriums wie des Ventrikels in Diastole wesentlich verlängert ist und damit die Herzperiode; hiermit im Einklang steht auch die beobachtete Pause zwischen aktiver und passiver Diastole des Ventrikels. Am ungezwungensten

lassen sich meines Erachtens diese Beobachtungen in der Weise erklären, daß man annimmt, die vom Sinusgebiet ausgehenden rhythmischen Impulse treten in größeren Intervallen auf, oder präziser ausgedrückt, der die Kontraktionswelle veranlassende Erregungszustand verläuft weniger steil, denn wie Engelmann nachgewiesen hat, werden die zur automatischen Herzbewegung führenden Reize nicht periodisch, sondern kontinuierlich erzeugt (16), so daß man füglich nicht von einem Seltenerwerden der Reize sprechen darf, sondern sagen muß, die spontanen Reize erreichen weniger früh ihre wirksame Höhe. Dies würde also für eine Lähmung der automatischen Apparate durch das Corydalin sprechen; dabei ist es gleichgültig, ob man dieselben in den Muskelfasern oder in den Ganglien sieht. Vom Standpunkte der myogenen Theorie aus ließen sich die Erscheinungen auch erklären durch eine sekundäre negativ-chronotrope Wirkung auf Grund des Sinkens der Anspruchsfähigkeit des Herzmuskels und der daraus sich ergebenden Notwendigkeit eines größeren Schwellenwertes.

Außer den angeführten Erscheinungen sieht man bisweilen noch ein Phänomen, welches darin besteht, daß der Ventrikel still steht, während die Vorhöfe noch fortschlagen; auf die Erläuterung dieses Symptomes werde ich beim Corybulbin näher eingehen.

2. Versuche am Warmblüter.

Wie wir aus den Froschversuchen sehen können, ist das Corydalin bei den Kaltblütern ein nur schwach wirkendes Gift, und ebenso ist es bei den Warmblütern.

Ein Meerschweinchen, welches vergiftet wurde, zeigte folgendes Bild:

8. Jan. 1903. Meerschweinchen (lebhaftes Tier), 590 g.

11 h. 09 m. 0,1 Corydalin (phosphor. 2 proz.) subkutan injiziert.

11 h. 20 m. Läßt sich auf die Seite legen; Atmung ruhig und gleichmäßig; bei Händeklatschen richtet es sich auf; Kneifen der Ohrläppchen hat keine Bewegung zur Folge.

11 h. 30 m. Läßt sich nur bei Anwendung größter Vorsicht auf die Seite legen; bei Kneifen eines Ohrläppchens schreit es, bleibt aber sitzen.

11 h. 49 m. Läßt sich nicht mehr auf die Seite legen.

12 h. 10 m. Noch etwas träge.

1 h. 15 m. Wie vorher.

3 h. Scheint sich vollkommen erholt zu haben.

Bei einer relativ sehr großen Dosis tritt also nur eine ganz vorübergehende minimale Narkose ein. Ein Kaninchen von 1,3 kg zeigte nach subkutaner Injektion von 0,08 Corydalin keine sicht-

baren Veränderungen, ebenso eine Katze, welche 1,9 kg wog und mit 0,08 Corydalin vergiftet war; die subkutan wirksame Dosis konnte ich mithin bei diesen Tieren nicht feststellen, und mußte auf eine Untersuchung des allgemeinen Vergiftungsbildes verzichten, weil mir die dazu nötige Menge von Corydalin nicht zu Gebote stand.

Da nach den Froschversuchen eine Beeinflussung des Zirkulationsapparates zu erwarten stand, haben wir den Erfolg intravenöser Injektionen untersucht.

Bei allen unseren Blutdruckversuchen war die Injektionskanüle in eine der beiden Venae femorales eingeführt und der registrierende Apparat mit der Art. carot. sin. endständig verbunden. Wir benutzten stets den Tonographen von v. Frey in seiner neuesten Konstruktion, d. i. mit Flüssigkeitsübertragung und Metallmembran, welche durch einen ihrer Mitte aufsitzenden Zapfen einen demselben lose aufliegenden Hebel trägt. Wie Hürthle bemerkt (17), kann bei der Einwirkung von Druckänderungen auf ein elastisches Manometer durch die zur Ausgleichung der Druckdifferenz notwendige Flüssigkeitsverschiebung eine Stoßwirkung entstehen, durch die der ursprüngliche Druckwert unter Umständen beträchtlich vermehrt und durch den Zeichner entstellt wiedergegeben wird. Dieser Fehler wird bei dem v. Freyschen Tonographen infolge des losen Anliegens des Hebels auf dem Zapfen noch vergrößert, wie mir aus folgender Überlegung hervorzugehen scheint: wenn wir in einem Flüssigkeitssystem, dessen Druck der Tonograph angibt, denselben beispielsweise entsprechend 10 mm Hg erhöhen, so wird, wenn wir diese Erhöhung langsam einpressen, der Hebel durch den Zapfen ohne Beschleunigung gehoben; derselbe folgt dann nur der Veränderung der Wölbung der Membran. Wenn wir aber diese Druckerhöhung momentan geben, so wird dadurch die Mitte der Membran plötzlich eine bestimmte Beschleunigung erhalten, welche sie durch Stoßwirkung des Zapfens auf den Hebel überträgt, so daß derselbe nicht die Formveränderung der Membran anzeigt, sondern die Anfangsgeschwindigkeit der Mitte der Membran. Es wird daher, wenn wir das Ansteigen des Zeichners als systolische Erhebung bezeichnen wollen, dieselbe etwas erhöht sein gegen ihren wirklichen Wert; außerdem folgt aber noch aus unserer Überlegung, daß dieser Fehler mit der Schnelligkeit, mit welcher die Druckerhöhung erfolgt, zunimmt. Gerade deshalb ist er für uns beachtenswert, denn wir haben in unseren Blutdruckkurven einen Fehler, der bei langsamer und schneller Herzaktion verschiedene Werte besitzt. Nach dem Vorgange von Hürthle hätten wir denselben vielleicht durch Anbringen einer sogenannten Dämpfung kompensieren können; davon haben wir jedoch der auftretenden Frequenzänderungen wegen Abstand genommen. Bei der Beurteilung der Höhe des Blutdrucks haben wir ihn ausgeschaltet, indem wir stets dieselbe mit dem Minimumwerte der Kurve angeben; und bei den pulsatorischen Schwankungen müssen wir uns eben daran erinnern, daß dort der beschriebene Fehler zum Ausdruck kommt.

Nach intravenöser Injektion von Corydalin erhielten wir unter

anderen gleichen Versuchen durch Ausmessung der Kurven folgendes Resultat.

17. Aug. 1903. Kaninchen, 2,0 g.

Zeit in Min.	Blutdruck in mm	Druckschwankung in mm 1 mm = 10 mm Hg	Frequenz in 1 Min.	
0	105	3	—	—
5	105	3	228	—
11	100	3,5	228	—
14	95	3,5	228	0,04 Corydalin (phosphoric.) intravenös: Blutdruck sinkt allmählich unter geringer Verlangsamung u. Größerwerden der Pulse.
—	30	8	192	—
—	45	8,5	168	—
—	70	4	156	—
16	88	4	150	—
30	90	3,5	216	—
34	—	—	—	0,08 Corydalin (phosphoric.)
—	30	10,0	180	—
—	75	5,5	132	—
—	90	3,5	138	—
55	88	3,5	192	—

Betrachten wir diese Tabelle, so sehen wir als die am meisten ausgesprochene Wirkung eine Abnahme der Pulsfrequenz; da andere Versuche zeigten, daß dieselbe durch Atropin nicht aufgehoben wurde, so müssen wir diese Pulsverlangsamung auf eine Lähmung der muskulo-motorischen Apparate beziehen. Außerdem bemerken wir sofort nach der Injektion ein erhebliches Sinken des Blutdrucks und Zunahme der pulsatorischen Schwankungen. Das gleichzeitige Auftreten von Größerwerden der Pulse und Abnahme des Blutdruckes kann nur die Folge einer Gefäßerweiterung sein; auf das Bestehen einer solchen deutet auch hin der in der Kurve sichtbare dikrote Charakter der Pulswelle, indem die Rückstoßelevation verschoben wird und teilweise als isolierte Zacke auftritt. Ob nun neben der Gefäßerweiterung durch das Corydalin auch eine Abnahme der Herzkraft bewirkt werde, suchte ich auf indirektem Wege zu entscheiden. Einerseits schädigte ich das Herz vorher durch Chloralhydrat: nachdem die darauf folgende Unregelmäßigkeit der Herzaktion geschwunden, die Gefäße aber noch gelähmt waren, wurden 0,08 g Corydalin injiziert; darauf sank sofort der Blutdruck in allmählichem Fallen fast bis zur Nulllinie, und gleichzeitig nahm die Pulshöhe ab bis zum beinahe völligen Verschwinden derselben; hierauf trat entweder definitiver Herzstillstand ein, oder es folgte

noch vorher eine Reihe von Herzschlägen; oder aber das Herz erholte sich nach einer geraumen Periode unregelmäßiger Tätigkeit. Die beschriebenen Erscheinungen müssen wir auf eine direkte Lähmung des Herzmuskels zurückführen; da nun aber weder das Chloralhydrat allein, noch das Corydalin allein — bei den angewandten Dosen — diese Wirkung erzielen, wohl aber beide, wenn wir das Corydalin zu einer Zeit injizieren, wo das Herz noch unter der Chloralwirkung steht, so folgt, daß das Corydalin den Rest der Herzkraft, mit welchem das Chloralherz arbeitete, vernichtet. Es muß also das Corydalin, wenn auch in geringem Grade, den Herzmuskel direkt lähmen. Dieselbe Wirkung muß zutage treten, wenn wir das Herz zwingen, mit vermehrter Aufwendung von Kraft zu arbeiten; dies erreichte ich, indem ich einem Kaninchen Adrenalin injizierte, wodurch der Blutdruck von 92 mm Hg auf 150 mm Hg stieg und auf dieser Höhe erhalten blieb; sobald nun 0,08 g Corydalin injiziert wurden, sank der Blutdruck in den ersten 20 Sekunden auf 138 mm, dann trat unregelmäßige Herzaktion ein, und gleichzeitig fiel der Druck in steilem Abstieg fast bis zur Abszisse; das Herz vollführte in langen Pausen noch einzelne Schläge und stand dann still. Dies kann man meines Erachtens nur dadurch erklären, daß das Herz gegen den gesteigerten Druck insuffizient wurde.

Eine wesentliche Beeinflussung der Atmung konnten wir in keinem Falle bemerken; ebenso zeigten auch die Tiere nach Beendigung des Blutdruckversuches keine Anzeichen für eine eingetretene Narkose.

II. Corybulbin.

Das Corybulbin macht nur einen sehr geringen Bestandteil der in den Corydalisknollen enthaltenen Alkaloide aus; es steht dem Corydalin chemisch sehr nahe, indem das letztere ein Methylcorybulbin ist (5).

1. Versuche an Fröschen.

Das folgende Protokoll möge das allgemeine Vergiftungsbild veranschaulichen:

24. Juli 1903. Rana tempor. mit 24 g.

4 h. 18 m. 0,01 Corybulbin (lact. 1 proz.) in den Bauchlymphsack; springt nach der Injektion nicht lebhafter wie vorher.

4 h. 22 m. Springt nicht mehr umher,

4 h. 23 m. Ein ungeschickter Sprung: fällt dabei auf den Rücken und wendet sich langsam um. Haltung normal; springt nach Entfernung der Glocke nicht fort.

4 h. 26 m. Haltung nicht mehr so aufrecht.

4 h. 27 m. Erträgt Rückenlage; Atmung sistiert.

4 h. 28 m. Auf mechanischen Reiz versucht er sich umzuwenden, was aber mißlingt; Kornealreflex etwas abgeschwächt.

4 h. 35 m. Erträgt Rückenlage nach einigen schwachen Abwehrbewegungen; mechanischer Reiz: mattes Anziehen der betreffenden Extremitäten, bisweilen spontan Versuch, sich fortzubewegen, jedoch kein Sprung.

4 h. 42 m. Unverändert.

5 h. Sehr selten spontan Versuch einer Kriechbewegung; starkes Kneifen: mühsames Aufrichten und Versuch fortzukriechen; erträgt Rückenlage.

5 h. 20 m. Spontan in 5 Minuten nichts; taktile wie chemische Reflexe erloschen.

5 h. 30 m. Unverändert.

6 h. 45 m. Unverändert; Herz schlägt noch.

8 h. Tot vorgefunden.

Wie bei diesem Versuche, so treten auch bei anderen keine Anhaltspunkte für eine etwa durch die nicht ganz neutralisierte Lösung veranlaßte sensible Reizung auf. Im übrigen sieht man, daß das Corybulbin qualitativ nicht anders wie das Corydalin wirkt und ebenso wie jenes eine absteigende Lähmung des Gehirns und Rückenmarks bewirkt; daß der Angriff des Corybulbins zentral stattfindet, erhärteten Versuche, wo den vergifteten Fröschen die eine Art. iliac. unterbunden war.

Da bei den Experimenten zur Auffindung des allgemeinen Vergiftungsbildes auch eine Schädigung der Herztätigkeit bemerkt wurde, wurden Frösche, denen das Herz gefenstert war, vergiftet; dann machten wir folgende Beobachtungen.

17. August 1903. Rana tempor. mit 24 g.

5 h. 30 m. Gefenstert.

5 h. 45 m. 28—27 As, Vs.

5 h. 50 m. 27—27 As, Vs.

6 h. 30 m. 28—28 As, Vs.

6 h. 40 m. 28 As, Vs.

6 h. 42 m. Muskarin in den Bauchlymphsack.

6 h. 45 m. 22 As, Vs; Systolen kaum merklich, Herz prall gefüllt.

6 h. 55 m. 17—17 As, Vs.

6 h. 57 m. Vorhöfe stehen still; Ventrikel, prall gefüllt, schlägt noch. 0,02 mg Atrop. sulfur. in den Bauchlymphsack.

6 h. 59 m. Vorhöfe arbeiten sichtbar.

7 h. 24—26 As, Vs.

7 h. 05 m. 29—30 As, Vs.

7 h. 10 m. 29—30 As, Vs.

7 h. 15 m. 30—29 As, Vs.

7 h. 16 m. 0,01 Corybulbin (lact. 1 proz.) in den r. Seitenlymphsack.

7 h. 18 m. 29—29 As, Vs.
7 h. 22 m. 27—27 As, Vs; Vs schlaff und klein.
7 h. 25 m. 23—23 As, Vs.
7 h. 30 m. 20—20 As, Vs.
8 h. 18—18 As, Vs. Ventrikel schwach gefüllt.
8 h. 06 m. 0,01 Corybulbin (lact. 1 proz.) in den l. Seitenlymphsack.
8 h. 10 m. 17—17 As, Vs.
8 h. 15 m. 14—15 As, Vs. Herzaktion matt; diastolischer Charakter.
8 h. 22 m. 13—13 As, Vs.
8 h. 30 m. 7—7 As, Vs.
8 h. 45 m. 8—8 As, Vs. Vs leicht peristaltisch.
9 h. 6—6 As, Vs. Vs peristaltisch u. schwach; diastol. Charakter.

9 h. 30 m. In 30 Sekunden gezählt: 5 schwache, dann 1 energische As, welcher 1 Vs folgt; darauf schwache As, und zwar sind 20 beobachtet, ohne daß eine energische As oder eine Vs aufgetreten wäre; die energischen As erfolgen sehr selten, und es folgt ihnen nicht jedesmal eine Vs; eine solche wurde bis 9 h. 40 m. nur einmal gesehen.

9 h. 40 m. Ventrikel steht diastolisch still; auf schwachen mechanischen Reiz desselben erfolgt nichts, auf stärkeren eine energische As.

Das Corybulbin bewirkt also sehr bald eine langsam fortschreitende Abnahme der Frequenz; gleichzeitig sinkt die Kraft der Herztätigkeit, indem der Ventrikel bei im ganzen diastolischem Charakter sich nur schlaff zusammenzieht und ein kleines Volumen auswirft; darauf folgen Unregelmäßigkeiten im Rhythmus, indem Ventrikelsystolen ausfallen. In diesem Stadium bemerkt man auch, daß sowohl die Vorhofs- wie Kammerkontraktionen bisweilen von wechselnder Stärke sind; es folgt darauf eine Periode, welche in dem angeführten Versuche nicht beobachtet wurde, aber bei anderen deutlich war, wo allein der Vorhof schlägt, während der Ventrikel nur auf direkten Reiz sich kontrahierte; dann erfolgt Stillstand des Vorhofs ebenfalls in Diastole, und schließlich ist auch die anfangs noch erhaltene direkte Reizbarkeit geschwunden. Da vorherige Atropinisierung an dem Verlauf der Vergiftungserscheinungen nichts ändert, so sind dieselben von den Hemmungsapparaten sicher unabhängig; wir können sie also in gleicher Weise wie beim Corydalin erklären und als Folge der Schädigung der allgemeinen Reaktionsfähigkeit des Herzens auffassen.

Nur zwei Punkte, die gerade in dem angeführten Versuche beschrieben sind, möchte ich noch etwas eingehender berühren: erstens den Umstand, daß der Vorhof fortfährt, sich zu kontrahieren, während der Ventrikel stillsteht, aber noch direkt erregbar ist.

Wollen wir zur Erklärung des Phänomenes von der muskulären Theorie der Herzbewegungen ausgehen, so werden wir im Anschluß an

Engelmann eine negativ-dromotrope Wirkung des Giftes annehmen, d. h. eine Leitungshemmung (16); an einer anderen Stelle (20) weist er des Näheren darauf hin, daß die Tätigkeit des Ventrikels aufgehoben werden muß, wenn die Blockfasern für den vom Vorhof kommenden Reiz nicht mehr empfänglich sind, und daß diese Möglichkeit leicht eintreten kann, da schon normalerweise die Blockfasern sehr träge sind; daher hat es auch nichts Befremdendes, wenn an ihnen eine schädigende Wirkung des Giftes früher zum Ausdruck kommt, als an den übrigen Muskelfasern.

Der zweite Punkt, auf den ich aufmerksam machen möchte, geht aus der letzten Bemerkung des verzeichneten Protokolles hervor: wir ersehen aus derselben, daß zu einer Zeit, wo die Muskulatur des Ventrikels auf einen stärkeren mechanischen Reiz (Druck mit einer stumpfen Spitze) nicht mehr mit einer sichtbaren Zuckung antwortete, dieser Reiz — auf die Kammer ausgeübt — aber eine Kontraktion der Vorhöfe auslöste. Ich erwähne diese Erscheinung, weil ich sie im Laufe meiner Untersuchung noch öfter beobachtet habe; die Möglichkeit eines Irrtums, wie sie nach Muskens (21) bei bloßer Inspektion des Herzens vorkommen könnte, halte ich für ausgeschlossen, denn die kleinste Kontraktion würde sich durch eine sichtbare Veränderung des Lichtreflexes der Herzoberfläche zu erkennen geben. Die Erscheinung führe ich nur als eine Beobachtung an, ohne eine Erklärung dafür geben zu wollen; bei dieser wäre auf alle Fälle zu berücksichtigen, daß Gehirn und Rückenmark noch vorhanden waren, und daß nur der Vagus ausgeschaltet war.

2. Versuche an Warmblütern.

Ein Meerschweinchen, welches 0,35 g pro kg subkutan erhielt, zeigte, soweit sichtbar, vollkommen normales Verhalten; ein anderes, welchem 0,105 g pro kg injiziert wurden, starb unter den Erscheinungen von Herzschwäche, nachdem vorher sich Anzeichen von Narkose eingestellt hatten. Bei einem Kaninchen von 1,5 kg waren 0,05 g Corybulbin subkutan unwirksam. Eine Katze, die vergiftet wurde, zeigte folgendes Verhalten:

19. September 1904. Katze, w., 930 g.

4 h. 45 m. Respiration 48.

4 h. 53 m. 0,1 Corybulbin (lact. 1 proz.) subkutan.

4 h. 56 m. Respiration 56; das Kätzchen, welches vorher lebhaft war, sitzt jetzt still in einer Ecke.

5 h. Reflexe vorhanden; kriecht bisweilen herum, geht nie.

5 h. 05 m. Ist nicht mehr zutraulich.

5 h. 30 m. Sitzt noch immer etwas schläfrig da; Reflexe erhalten.

5 h. 45 m. Respiration 48; diese Unlust zu Bewegungen verliert sich bald; ein anderes Symptom war nicht zu bemerken.

Bei einer anderen von 1 kg, welche ebenfalls 0,1 kg Corybulbin subkutan erhielt, bemerkten wir, wie bei der beschriebenen, auch nur eine Abnahme an Lebhaftigkeit. Aus den mitgeteilten Daten geht hervor, daß das Corybulbin ein wenig wirksamer Körper ist; es scheint, als wenn es in größeren Daten narkotisch wirkt.

Auch die intravenösen Injektionen zeigen uns diese Base als ein schwaches Gift; bei dieser Art der Applikation wurde die saure Reaktion der Lösung, soweit wie überhaupt möglich, abgestumpft und bis zu dem in der Tabelle eingegebenen Volumen ausgefüllt; wir erhielten so folgendes Resultat:

22. September 1903. Kaninchen, w., 2,4 kg.

Zeit in Min.	Blutdruck in mm	Druckschwankung in mm 0,5 mm = 10 mm Hg	Frequenz in 1 Min.	
4	80	1,5	240	—
12	80	1,75	252	—
12. 8—12.27	—	—	—	3 ccm 1proz. Coryb. lact. ad 8 ccm.
13	80	2	252	—
15	75	1,75	252	—
30	80	1,5	252	—
30.24—30.47	—	—	—	3 ccm 1proz. Coryb. lact. ad 8 ccm.
30.50	55	1,5	240	—
31.25	70	2	216	—
39	70	1,75	228	—
44	—	—	—	0,01 Atrop. sulfur.
46	66	1,75	240	—
54	70	1,5	252	—
54. 7—54.30 54.52—55.4	—	—	—	3 ccm 1proz. Coryb. lact. ad 8 ccm.
55. 9	55	2	—	—
55.30	80	1,5	204	—
56	75	1,75	180	—
57	75	1,75	192	—
61	70	1,5	210	Vollkommene Erholung.

Wie man sieht, bewirkt auch das Corybulbin, freilich erst nach Einführung von großen Dosen, beim Warmblüter eine geringe Frequenzabnahme des Herzens, welche auch nach Atropinisierung auftritt und daher auf eine Lähmung der muskulo-motorischen Apparate hindeutet. Die Schwankungen des Blutdrucks sind so wenig ausgesprochen, daß sie keinen berechtigten Schluß auf Veränderungen der Herzkraft und der Gefäße zulassen. Im allgemeinen aber hat

es den Anschein, daß das Corybulbin qualitativ in seiner Wirkung dem Corydalin ähnlich ist.

III. Isocorybulbin.

Mit der uns überlassenen Menge konnten nur die beiden untenstehenden Versuche angestellt werden.

A. Froschversuch.

24. September 1903. Rana tempor. m. 25 g.

11 h. 18 m. 0,01 Isocorybulbin (lact. 1 proz.) in den Bauchlymphsack; springt eine kurze Zeit nach der Injektion lebhaft herum.

11 h. 40 m. Saß bisher ruhig in normaler Haltung; macht jetzt Brechbewegungen.

11 h. 45 m. Brechbewegungen.

11 h. 55 m. Hin und wieder Brechbewegungen, wobei er lebhaft umherspringt; in den Pausen platte Bauchlage. Läßt sich auf den Rücken legen; Atmung sistiert; Berühren: keine Reaktion; Kneifen der Zehen hat Anziehen des betroffenen Beines zur Folge und einige stoßende Atemzüge.

12 h. 15 m. Fehlen der willkürlichen Bewegungen; erträgt Rückenlage; Reflexe erhalten, bisweilen beantwortet mit Umdrehungsversuchen.

12 h. 20 m. 0,01 Isocorybulbin (lact. 1 proz.) in den Rückenlymphsack.

12 h. 40 m. Reflexe abgeschwächt.

12 h. 50 m. Reflexe nahezu erloschen.

B. Blutdruckversuch am Warmblüter.

25. September 1903. Kaninchen, w., 1,83 kg.

Zeit in Min.	Blutdruck in mm	Druckschwankung in mm 0,5 mm = 10 mm Hg	Frequenz in 1 Min.	
0	85	2,25	252	—
40	80	2,5	288	—
40.13—40.33	—	—	—	2 ccm. 1 proz. Isocor. lact. ad 5 ccm.
41	95	2	252	—
44	90	1,5	180	Tier unruhig.
51	85	2,25	252	—
68	75	2,5	300	—
68.26—68.56 69.26—69.43	—	—	—	4 ccm 1 proz. Isocorybulbin. lact. ad 8 ccm.
70	100	2	204	—
72	100	2,5	162	—
73	95	2,25	168	—
74	—	—	—	0,01 Atrop. sulfur.
75	80	1,25	228	—
76	90	1,2	228	—
78	85	1,25	216	—
80	85	1,25	222	—
85	90	1,5	240	—
89	75	2	264	—
96	68	2,5	288	Erholt sich vollkommen.

Die beiden angestellten Versuche lassen mit Wahrscheinlichkeit erkennen, daß das Isocorybulbin ebenfalls nur in sehr großen Dosen wirksam ist; und es scheint, daß es dem Corybulbin ähnlich wirke.

IV. Corycavamin.

Dieses Alkaloid steht in chemischer Beziehung dem Papaverazeenalkaloid Protopin sehr nahe, denn einerseits könnte es, wie man aus dem Vergleich ihrer Formeln $C^{21}H^{21}NO^{5}$ und $C^{20}H^{19}NO^{5}$ sieht, das erste Homologe des letzteren sein, andererseits sind beide frei von Methoxyl- und jedenfalls auch Hydroxylgruppen. Diese Ähnlichkeit ist bemerkenswert, da das Protopin, welches als das Leitalkaloid der Papaverazeen und Fumariazeen angesehen wird, bisher unter den Corydalisalkaloiden nicht aufgefunden wurde und eben möglicherweise bei der Corydalis cava durch das Corycavamin vertreten wird (Gadamer).

1. Versuch an Fröschen.

Das Corycavamin ist merklich wirksamer als die Alkaloide der Corydalingruppe; schon 0,005 g führen unter schnell zunehmenden Vergiftungserscheinungen den Tod herbei.

In der Art seiner Wirkung ist es ebenfalls wesentlich verschieden von den bisher beschriebenen Giften; im Beginne haben wir allerdings auch hier die morphiumartige Narkose, dann aber treten sehr lebhafte klonische, vorübergehend auch tonische Zuckungen in der Rumpf- und Extremitätenmuskulatur auf; diesem Stadium, welches bei größeren Dosen sehr kurz sein kann, folgt dann ein Aufhören aller spontanen Bewegungen mit Erlöschen der Reflexe; darauf verlieren auch die Muskeln ihre direkte Erregbarkeit, und es tritt der Tod ein. Die klonischen Zuckungen treten in mehr oder weniger langen Pausen spontan auf, d. h. ohne erkennbaren äußeren Grund; gleichzeitig erscheinen die von den Extremitäten her ausgelösten sensiblen Reflexe abgeschwächt und leicht erschöpfbar, wenn sie nicht — was bisweilen geschieht — mit klonisch-tonischen Krämpfen zusammentreffen. Daß diese Erscheinungen nicht Folge des Reizes sind, sondern nur scheinbar reflektorisch, geht mit großer Wahrscheinlichkeit aus folgendem hervor: wenn der Teller, auf welchem der Frosch lag, in kurzen regelmäßigen Zwischenräumen stark erschüttert wurde, so erhielt man z. B. bei dem ersten Reiz Andeutung eines Fluchtversuches (abgeschwächter Reflex), bei dem zweiten nichts und so eine Zeit fort, dann eine klonisch-tonische Zuckung, dann wieder eine geraume Zeit nichts, dann eine klonisch-tonische Zuckung.

Zur Illustration der Vergiftungssymptome diene das folgende Beispiel:

15. Juni 1903. Rana escul. m. 30 g.

5 h. 40 m. 0,005 Corycavamin (phosphor. 1 proz.) in den Bauchlymphsack.

5 h. 52 m. Erträgt Rückenlage.

5 h. 55 m. Spontan intermittierendes Rückwärtsbeugen des Kopfes, schnappende Bewegungen des Maules, Pronieren und Supinieren der Hände, klonische Krämpfe der unteren Extremitäten (in den Pausen bisweilen fibrilläre Zuckungen); Kneifen der Schwimmhaut: schwache Beugung im Kniegelenk, zuweilen auch Streckung; bald darauf spontan eine energische Streckung.

6 h. 02 m. Kneifen der Schwimmhaut: schwache Beugung im Kniegelenk.

6 h. 05 m. Kneifen der Finger: wackelnde Bewegung der Hände.

6 h. 15 m. Spontan kräftige klonische Krämpfe und Wackelbewegungen; Reflexe wie vorher.

6 h. 30 m. Kneifen der Schwimmhaut: nichts; Kneifen der Finger: meistens fibrilläre Zuckungen der Armmuskeln; spontan wackelnde Händebewegungen, Spreizen der Zehen, klonische Krämpfe.

7 h. 20 m. Spontan nichts zu bemerken; Atmung sistiert; Kneifen der Schwimmhaut: fibrilläre Zuckungen.

7 h. 50 m. Keine Reflexe: Muskel direkt erregbar.

Die klonischen Erscheinungen treten besonders charakteristisch in den hinteren Extremitäten auf, wo sie als abwechselndes Beugen und Strecken im Kniegelenk erscheinen; ich möchte sie als Tret- oder Steigbewegungen bezeichnen; es sei bemerkt, daß bisweilen dadurch, daß der Zustand der Extension etwas länger andauert als der der Flexion, ein tonisches Aussehen der Zuckung resultiert. In den vorderen Extremitäten haben die Bewegungen mehr choreatischen Charakter, sie bestehen teils in Supinieren und Pronieren, teils auch in Greifbewegungen; am Rumpfe sehen wir die intermittierenden Muskelkontraktionen sehr deutlich in der Nacken- und Maulmuskulatur. In den Pausen bemerkt man sehr häufig fibrilläre Zuckungen. Das Vergiftungsbild hat sehr große Ähnlichkeit mit dem nach Karbolsäureinjektion auftretenden Symptomenkomplex (22). Durch Unterbindungsversuch überzeugten wir uns, daß das Zentralnervensystem allein an dem Zustandekommen der Erscheinungen beteiligt ist und zwar nicht der aufnehmende sensible Teil, wie höchstwahrscheinlich schon aus dem Verhalten der Reflexe hervorgeht. Nunmehr handelte es sich darum, zu entscheiden, ob der Erregungszustand im Rückenmarke selbst lokalisiert ist, oder ob die Erregung des Rückenmarkes seinen motorischen Elementen durch

höhergelegene übergeordnete Stationen des zentralen Nervensystems übermittelt würde. Diese Frage konnte ich beantworten durch Versuche, bei denen das Rückenmark und Gehirn auf verschiedener Höhe durchschnitten wurde; die Trennung geschah mit einem feinen heißen Messerchen, nachdem die betreffende Stelle in einem zur vollkommenen Orientierung genügenden Umfange freigelegt war. Es wurde mit der Vergiftung solange gewartet, bis der Frosch außer den sich ergebenden Ausfallserscheinungen normales Verhalten zeigte. Wir fanden so ganz unzweideutig, daß bei einem Frosch, dem das Rückenmark hinter der Medulla oblongata durchschnitten ist, die charakteristischen spontanen klonischen Zuckungen nicht auftreten, und daß für ihr Zustandekommen der Bezirk wesentlich ist, welcher zwischen dem kaudalen Winkel der Rautengrube und dem hinteren Rande der Thal. optici liegt. Es ist möglich, daß in zweiter Linie eine Affektion der spinalen motorischen Elemente in Betracht zu ziehen ist. Jedenfalls wäre dies aber bei dem Zustandekommen der Vergiftung erst von sekundärer Bedeutung, denn das wesentliche ist doch die ohne äußeren Grund erfolgende Verknüpfung der verschiedensten Muskelgebiete zur Aktion.

Bei der der Corycavaminvergiftung sehr ähnlichen Karbolintoxikation nimmt Baglioni (23) als Ursache der klonischen Zuckungen eine Steigerung der Erregbarkeit „der motorischen Mechanismen der Vorderhörner" an, „die klonischen Zuckungen sind lediglich eine Folge des von der Karbolsäure affizierten Rückenmarkes".

Baglioni scheint mir die von ihm für die Karbolsäure nachgewiesene Veränderung der Vorderhornzellen im Rückenmark bei der Erklärung des Wesens dieser Vergiftung zu sehr in den Vordergrund zu stellen. Zur Begründung meiner Ansicht führe ich die beiden folgenden von ihm angestellten Versuche an:

1. Betupft er den oberen Teil des Rückenmarkes und den unteren Teil der Medulla oblongata, so erhielt er klonische Zuckungen nicht nur in dem Gebiete der Kopf-, Augen- und Halsmuskeln, sondern auch in den Vorder- und Hinterextremitäten, und zwar spontan wie auf Reizung des Trigeminusgebietes, während die Reflexe von den Extremitäten her normal waren.

2. Wenn er einem in Karbolsäurekrämpfen liegenden Frosch die Medulla oblongata quer durchtrennte (genauere Angabe der Stelle fehlt), so hören die klonischen Zuckungen auf; nach eingetretener Erholung „treten auf Reizung hin auch die klonischen Zuckungen wieder auf, aber ihrer Natur nach kaum zu erkennen", „nur durch andauernden Reiz erhält man deutlichere klonische Zuckungen", „auf einzelne kurze Reize erhält man nur einzelne Zuckungen, deren klonische Natur sich nicht erkennen läßt", nach durchtrennter Medulla erhält man „von selbst keine einzige klonische Zuckung".

Aus Versuch 1 geht hervor, daß diese lokale Veränderung gar nicht

nötig ist, sondern daß bei intaktem Rückenmark durch lokale Veränderung der Medulla oblongata allein solche Karbolsäurekrämpfe ausgelöst werden. Wenn nun weiter Versuch 2 uns demonstriert, daß bei einem mit Karbol vergifteten Frosch nach Durchschneidung der Medulla spontan überhaupt keine klonischen Zuckungen erfolgen, die ihrer Natur nach als solche zu erkennen sind, so dürfte doch das wahrscheinlichere sein, daß außer der Medulla spinalis auch und vielleicht als der wesentlichste Angriffspunkt das motorische Sammelzentrum der Medulla oblongata in Betracht kommt, sowie es mir bei der äußerlich sehr ähnlichen Corycavaminvergiftung der Fall zu sein scheint. Zudem ist ja von Heubel (24) experimentell nachgewiesen, daß im hinteren Teil der Rautengrube ein Bezirk vorhanden ist, dessen Reizung allgemeine klonische und tonische Krämpfe der Körpermuskulatur veranlaßt (Krampfzentrum). Diese Sammelstation für sämtliche tiefer gelegenen motorischen Zellen des Rückenmarkes benutzt auch Verworn zur Erklärung des allgemeinen Reflextonus (25).

Am Herzen ruft das Corycavamin einen diastolischen Charakter seiner Tätigkeit und Frequenzzunahme hervor, außer den Störungen des Rhythmus (Gruppenbildung, Frequenzhalbierung) und der systolischen Energie; der Stillstand des Herzens erfolgt in Diastole. Als Beleg für unsere Angaben diene folgendes Protokoll:

19. Juni 1903. Rana tempor. m. 20 g.

11 h. Herz gefenstert.

11 h. 15 m. 21—20 As, Vs.

11 h. 25 m. 20—20 As, Vs.

11 h. 29 m. 0,005 Corycavamin (phosphor. 1 proz.) in den Lymphsack des rechten Oberschenkels.

11 h. 32 m. 20—20 As, Vs, diastolischer Charakter.

11 h. 34 m. Frequenzhalbierung.

11 h. 36 m. Halbierung verschwunden; Frequenz verlangsamt; deutlich diastolischer Charakter

11 h. 38 m. 6 As; Halbierung.

11 h. 45 m. 6—4 As, Vs, zwischen den einzelnen Herzrevolutionen eine Pause, in welcher alle Teile des Herzens in Diastole stehen.

11 h. 55 m. Vd 1 erfolgt seit Beginn der Verlangsamung peristaltisch.

12 h. 05 m. 7—7 As, Vs, pralle Diastole; Systole sehr schwach (Vd 2 kaum bemerkbar).

1 h. 30 m. 8—8 As, Vs, ausgesprochen diastolischer Typus, jedoch fehlt die pralle Füllung.

5 h. 30 m. 4—3 As, Vs.

9 h. 30 m. 3—4 As, Vs.

Die Erscheinungen kommen unabhängig von den Hemmungsvorrichtungen des Herzens zustande, da sie auch bei Ausschaltung derselben durch Atropin sich entwickeln. Abgesehen davon, daß sie viel schneller und intensiver eintreten, gleichen sie den von Corydalin bewirkten Symptomen.

2. Versuche an Warmblütern.

Auch bei den Warmblütern erweist sich das Corycavamin als ein ausgesprochenes Krampfgift, wie man aus den angeführten Versuchen ersehen kann:

a) 12. Juni 1903. Meerschweinchen, m., 500 g.

6 h. 0,01 Corycavamin (phosphor. 1 proz.) subkutan.

6 h. 15 m. Macht spontan Kaubewegungen, hebt den Kopf an, fällt auf die Seite und macht lebhafte Laufbewegungen mit den vorderen und hinteren Extremitäten.

6 h. 17 m. Sitzt wieder ruhig atmend da.

6 h. 18 m. Beim Anfassen des Tieres treten ebenfalls die geschilderten Erscheinungen auf.

6 h. 20 m. Es treten nunmehr in kurzen Pausen sehr heftige Anfälle von Laufbewegungen auf, so daß es bisweilen buchstäblich durch den Käfig geschleudert wird; in den Zwischenräumen liegt es mit beschleunigter röchelnder Atmung und andauernden Nagebewegungen da.

7 h. Unverändert.

7 h. 40 m. Sitzt aufrecht da mit anhaltenden Kaubewegungen; plötzlich richtet es sich auf und ein Anfall erfolgt.

7 h. 50 m. Geht tastend im Käfig umher, dabei Nagebewegungen machend; Kneifen eines Ohres: Schütteln mit dem Kopfe.

8 h. 45 m. Geht noch immer lebhaft kauend umher; bisweilen steht es still und nimmt den Kopf hoch; jedoch wird kein Anfall mehr beobachtet.

13. Juni 1903 morgens: nichts Anormales zu bemerken. Erholt sich vollkommen.

b) 12. September 1903. Kaninchen, w., 1,3 kg.

3 h. 47 m. 38,5° C. in ano.

3 h. 54 m. Respiration 50,2.

3 h. 58 m. 0,04 Corycavamin (phosphor. 2 proz.) subkutan.

4 h. 03 m. Richtet sich spontan auf den Vorderbeinen auf, nimmt den Kopf hoch und hüpft hoch empor.

4 h. 06 m. Heftiger Anfall von Laufbewegungen, wobei es durch den Käfig geworfen wird.

4 h. 10 m. 38,5° C. in ano. Es folgen jetzt in kurzen Intervallen Anfälle von intensiven Laufbewegungen, dazwischen bisweilen Streckstöße in den hinteren Extremitäten; in den Pausen liegt das Tier, ununterbrochen mit den Zähnen knirschend, auf der Seite.

5 h. 15 m. Die einzelnen Pausen werden etwas länger; das Tier versucht, sich bisweilen aufzurichten.

5 h. 30 m. 32,8 C. in ano. Kneifen reaktionslos ertragen.

5 h. 45 m. Die Anfälle erfolgen nur noch selten und weniger intensiv; auch das Zähneknirschen läßt nach; liegt meistens ruhig atmend auf der Seite. Kornealreflex vorhanden.

6 h. 31,1° C. in ano. Wird mit Watte zugedeckt.

6 h. 30 m. Hat sich bei den noch selten auftretenden Zappelbewegungen aus der Watte entfernt. Respiration 52.

8 h. Tot vorgefunden.

c) 12. September 1903. Katze, w., 1,16 g.

11 h. 58 m. Respiration 8—10,4.

11 h. 59 m. 0,04 Corycavamin (phosphor. 2 proz.) subkutan.

12 h. 05 m. Augen sehen stark glänzend aus; Kotentleerung.

12 h. 06 m. Heftiger epileptiformer Anfall; als die klonischen Zuckungen abklingen, treten bei gestreckten vorderen Extremitäten noch einige kurze Streckstöße in den hinteren Extremitäten auf. In der Folge häufen sich die Anfälle in kurzen Zwischenräumen; während zu Beginn der ersten Anfälle die Katze miaute, tritt dies später nicht mehr ein. Dem Tiere steht dicker Schaum vor dem Munde, der Speichel fließt tropfenweise; die Pfoten schwitzen sehr stark.

1 h. 24 m. Noch immer treten Anfälle auf.

1 h. 32 m. Unverändert. Tier liegt auf der Seite; auch die belichteten Pupillen bleiben weit.

1 h. 40 m. 32,8° C. in ano.

1 h. 48 m. Reflektorisch sind keine Anfälle auszulösen.

3 h. 15 m. Anfälle noch immer vorhanden.

4 h. 50 m. Unverändert. 32,2° C. in ano.

4 h. 53 m. 1 cc 20 proz. Chloralhydrat.

5 h. 02 m. 1 cc 20 proz. Chloralhydrat subkutan; das Tier wird auf ein Warmwasserkissen gelegt und mit Watte zugedeckt.

5 h. 06 m. Die klonischen Zuckungen haben aufgehört; es erfolgen in regelmäßigen Zwischenräumen in beiden hinteren Extremitäten kurze krampfhafte Stoßbewegungen.

5 h. 15 m. Auch diese Zuckungen werden seltener.

5 h. 35 m. Das Tier liegt ruhig ohne Zuckungen da.

6 h. 10 m. 34° C. in ano.

6 h. 30 m. Aus der Watte herausgenommen, wird es tot vorgefunden; es besteht keine Starre der Muskulatur.

Das ganze Symptomenbild der Corycavaminvergiftung beim Warmblüter wird also durch tonisch-klonische Konvulsionen beherrscht, welche den Krämpfen des epileptischen Anfalles ungemein ähnlich sind; dabei besteht — in ausgeptägter Weise bei den Katzen — reichliche Tränen- (glänzende Augen) und Speichelsekretion, heftige Kaumuskelkrämpfe bei Meerschweinchen und Kaninchen. Die Reflexerregbarkeit läßt sich natürlich in den Pausen zwischen den einzelnen Attacken nur schwer beurteilen, da die intensiven Krämpfe am unversehrten Tiere zur Erschöpfung und Ermüdung des Rückenmarkes führen müssen; eine wesentliche Steigerung derselben scheint jedoch nicht vorhanden zu sein. Zudem haben die Krämpfe ausgesprochenermaßen den Charakter spontanen Entstehens; und da die Bewegungen meistens gut koordiniert auftreten, so dürfen wir

mit großer Wahrscheinlichkeit ihr Zustandekommen zurückführen auf einen durch das Corycavamin hervorgerufenen Zustand abnormer Reizung einer Sammelstation der spinalen motorischen Elemente, also eines Zentrums, welches nicht im Rückenmark gelegen ist. Auch für die dieser Vergiftung außerordentlich ähnlichen Erscheinungen der Intoxikation mit den Methyl- und Äthylestern der Morphoxylessigsäure und ihrer Homologen hat Barnes (26) den Angriffspunkt des Giftes im Hirnstamm nachgewiesen, während Gottlieb (27) bei der ebenfalls sehr ähnlich, wenn auch nicht ganz übereinstimmend verlaufenden Pikrotoxinvergiftung auch eine Beteiligung des Rückenmarkes gefunden hat.

Diese beiden Krampfgifte unterscheiden sich ja auch noch in anderen Punkten voneinander: die Ester der Morphoxylessigsäure haben nach Barnes weder auf das Herz und die Gefäße, noch auf die vasomotorischen Zentren irgendwelchen Einfluß, während für das Pikrotoxin und das ihm nahestehende Cikutoxin Böhm (28) nachgewiesen hat, daß diese Gifte auch auf den Vagusursprung und auf die vasomotorischen Zentren einwirken. Um auch in dieser Beziehung einen Anhaltspunkt für die Wirkungsweise des Corycavamins zu bekommen, haben wir den Einfluß desselben auf den Blutdruck des Kaninchens untersucht. Bei intravenöser Injektion von 0,02 g der Base sank in einem Falle sofort der Blutdruck allmählich ab unter starker Verlangsamung des Herzschlages; dann erfolgte Stillstand des Herzens. In einem anderen Experimente, wo das Gift subkutan gegeben wurde, erhielten wir die umstehende Tabelle — das Kaninchen war kurarisiert, jedoch nicht bis zur vollkommenen Lähmung der motorischen Nervenendigungen, so daß die Krämpfe nicht ganz aufgehoben wurden, aber doch sehr stark abgeschwächt zur Erscheinung kamen (siehe umstehende Tabelle).

Dieser Versuch zeigt uns, daß das Corycavamin jedenfalls nicht, wie das Cicutoxin, eine anhaltende Steigerung des Blutdruckes hervorruft, daß aber während der Anfälle eine bedeutende Zunahme desselben und eine Verlangsamung der Herztätigkeit eintritt; es liegt die Annahme sehr nahe, daß diese Erscheinungen zentralen Ursprunges sind. Abgesehen von diesen vorübergehenden Änderungen neigt der Blutdruck zu einer ganz allmählich erfolgenden Abnahme; da gleichzeitig die Pulshöhen und die Frequenz denselben Charakter bieten, und die Verlangsamung durch Atropin nicht aufgehalten wird, wird man diese Symptome höchstwahrscheinlich auf eine auch bei subkutaner Injektion erfolgende, wenn auch nur schwache Schädigung des Herzens selbst zurückführen können. Dafür, daß das Herz

15. September 1903. Kaninchen, m., 2,1 kg.

Zeit in Min.	Blutdruck in mm	Druckschwankung in mm 0,5 mm = 10 mm Hg	Frequenz in 1 Min.	
5	70	1,25	216	—
9	—	—	—	0,5 ccm 1 proz. Kurare intravenös.
21	—	—	—	do.
27	—	—	—	Künstliche Atmung.
36	72	1,5	264	—
40	75	1,25	252	—
41	—	—	—	0,04 Corycavamin (phosphor. 2-proz.) subkutan.
43	72	1,25	240	—
50	70	1	228	—
56	78	0,8	192	—
58	92	1,25	192	Während eines Anfalles.
60	86	1	204	Ruhig.
63	75	1	192	—
76	—	—	—	Beginn eines Anfalles: Blutdruck steigt an.
76.30	100	2	108	Typische Vaguspulse.
79	98	0,75	192	Zappelt noch.
114	64	1	228	Ruhig.
148	50	1	240	—
150	—	—	—	0,01 Atrop. sulf. intravenös.
155	50	1	240	—
170	50	0,75	234	—
176	55	0,75	234	—
177.10—177.29	—	—	—	0,02 Corycavamin (phosphor. 2-proz.) intravenös.
177.35	35	1,25	228	—
178.30	35	1	228	—
179.30	40	0,5	192	—
181	40	0,5	202	—
186	35	1	180	Zappelt.
194	45	1	216	Erstickung: unter hochgradiger Verlangsamung sinkt der Blutdruck zur Abszisse.

stark geschädigt war, scheint auch der Umstand zu sprechen, daß wir bei der Erstickung keine Blutdrucksteigerung, sondern sogleich eine Abnahme bekamen.

V. *Corycavin.*

1. Versuche an Fröschen.

Dieselben lehrten uns, daß das Corycavin auf die Kaltblüter in derselben Weise wirkt, wie das Corycavamin: der gleiche Symptomenkomplex kehrt hier wieder. Auch hier zeigten uns Versuche, bei denen die Claude Bernardsche Ligatur angelegt war, daß der Angriffspunkt des Giftes zentral liegt; aus Durchschneidungsver-

suchen müssen wir ferner folgern, daß die Erscheinungen ebenso wie beim Corycavamin zustande kommen.

Am Herzen sieht man außer der Verlangsamung die schon des öfteren beschriebenen Störungen der Energie und des Rhythmus der Systolen; hierbei ist ebenfalls eine Vaguswirkung unbeteiligt, denn auch nach Atropinisierung treten alle Erscheinungen unverändert auf.

2. Versuche an Warmblütern.

Bei den Warmblütern sind die hervorstechendsten Symptome der Corycavinvergiftung gleichfalls Krampfanfälle. Ein Meerschweinchen, 465 g schwer, bot nach subkutaner Injektion von 0,01 g die gleichen Erscheinungen wie das mit Corycavamin vergiftete; es erholte sich ebenfalls von den heftigen epileptiformen Krämpfen. Dieselbe Übereinstimmung finden wir bei einem Kaninchen, welches auf 0,4 Corycavin — es wog 1,2 kg — reagierte mit vermehrter Speichelsekretion, lebhaftem Zähneknirschen und sehr heftigen Laufbewegungen; diese traten periodisch auf, in den Zwischenräumen saß das Kaninchen meistens hockend da; Störungen in der Reflexerregbarkeit waren nicht zu bemerken; das Tier erholte sich. Bei einer Katze von 1 kg riefen 0,02 g Corycavin außer gesteigerter Tränen- und Speichelsekretion keine augenfälligen Erscheinungen hervor; bei einer stärkeren Vergiftung bot sie folgendes Bild:

7. September 1903. Katze, w., 1 kg.

4 h. 40 m. 0,04 Corycavin (phosphor. 0,5 proz.) subkutan.

4 h. 45 m. Respiration 36.

4 h. 50 m. Die Augen sehen sehr glänzend aus, der Speichel tropft aus dem Maule, obwohl das Tier fortwährend schluckt.

4 h. 55 m. Epileptiformer Anfall, welcher in einige kurze Streckstöße der hinteren Extremitäten ausklingt; Pupillen sind stark erweitert.

4 h. 56 m. Noch ein Anfall.

4 h. 57 m. Richtet sich auf und miaut; Pupillen von mittlerer Weite.

5 h. 04 m. Erbrechen.

5 h. 06 m. Überaus heftiger Anfall.

5 h. 08 m. Sitzt wieder aufrecht.

5 h. 12 m. Abermals Erbrechen.

5 h. 22 m. Wird unruhig, schaut andauernd umher, zuckt bisweilen ganz leicht und miaut; dann erfolgt plötzlich:

5 h. 25 m. ein Anfall; in der nächsten Stunde wurden 30 Anfälle beobachtet; dieselben verliefen alle in der Weise, daß ruckartig eine Streckung der Extremitäten auftrat, darauf sehr schnelle Laufbewegungen erfolgten, die allmählich langsamer wurden; dann richtete das Kätzchen jedesmal sich wieder auf, miaute bisweilen und versuchte auch umherzugehen, wobei sie sich unsicher verhielt und schwankte. Der nächste Anfall wurde sehr oft eingeleitet durch eine deutlich zu bemerkende Un-

ruhe des Tieres. Die Reflexe sind in den Krampfpausen erhalten, nicht gesteigert und beeinflußen in keiner Weise das Auftreten der Krämpfe. Die Pupillen sind während des Anfalles weit und starr, in den Pausen nicht wesentlich verändert: während einmal die Pupillen eine längere Zeit hindurch konstant sehr grell beleuchtet wurden, bemerkte man schon zur Zeit der dem Anfall vorangehenden Unruhe die Pupillen sich erweitern, während des Anfalles so verharren, und sobald das Tier sich aufrichtete, sich wieder kontrahieren. Die Atmung ist in den Pausen regelmäßig, vielleicht etwas vertieft, nicht beschleunigt.

6 h. 22 m. Letzter Anfall. Speichelfluß noch immer vorhanden.

6 h. 30 m. Die Katze geht fortwährend unsicher und schwankend an den Wänden des Käfigs umher. Als die eine Glasscheibe zur Hälfte weggezogen wurde, zeigte die Katze dennoch nicht das Bestreben, den Käfig zu verlassen, sondern setzte unbekümmert ihre Wanderung fort. Das Tier wird aus dem Käfig herausgenommen: es geht schwankend in der Stube umher und zeigt eine sehr merkwürdige Eigenschaft, indem es sich durch die Schuhe des Untersuchers oder durch ein Handtuch so fixieren läßt, daß es diesen Gegenständen, falls sie in ihrem Gesichtskreis bewegt werden, in deren Bewegungsrichtung folgt; stellt man ihr dabei einen Kasten in den Weg, so klettert sie über denselben hinweg.

7 h. Sie wird auf einen hohen Tisch gesetzt, tastet fortwährend am Rande umher, verliert bisweilen das Gleichgewicht und fällt.

7 h. 30 m. Im Käfig dieselbe Unruhe wie vorher; stellt man den Futternapf mit Milch in eine Ecke, so geht sie durch denselben hindurch, ohne die Milch anzurühren.

9 h. Läuft noch immer im Käfig umher. Nächsten Morgen erholt.

Vergleicht man dieses Vergiftungsbild mit dem der Corycavaminvergiftung einer Katze, so besteht in der Form der Anfälle keine Verschiedenheit; jedoch scheint insofern eine Differenz vorhanden zu sein, als bei der Corycavinintoxikation in den Pausen das Bewußtsein zurückkehrte und meistens eine — wenn man so sagen darf — aurea den Anfall einleitete. Die motorische Unruhe, welche wir hier nach Aufhören der Anfälle sehen, konnten wir dort nicht beobachten, da die Corycavaminvergiftung ja tödlich verlief.

Auf den Blutdruck wirkt das Corycavin augenscheinlich in derselben Weise ein wie das Corycavamin: nach intravenöser Injektion von 0,01 g der Base erhielten wir bei einem Kaninchen von 2 kg unter sofortigem Sinken des Blutdruckes und Verlangsamung der Pulsfrequenz in drei Minuten Stillstand des Herzens; bei subkutaner Injektion beobachteten wir auch eine durch Atropin nicht aufhaltbare allmählich zunehmende Verlangsamung der Herzaktion, während der Blutdruck im allgemeinen nicht wesentlich beeinflußt wurde, nur während eines Anfalles stieg derselbe wie beim Corycavamin.

VI. Bulbocapnin.

1. Versuche an Fröschen.

Bei diesen wurde nur die Wirkung von 0,02 und 0,01 g der Base untersucht und von einer Prüfung nicht tödlicher Dosen abgesehen, da die genannten Mengen ein charakteristisches Bild hervorriefen.

Das erste Symptom, das wir bei den vergifteten Fröschen bemerkten, ist eine morphiumartige Narkose; gleichzeitig sind in den meisten Fällen die Reflexe ein wenig abgeschwächt; dann treten Erscheinungen auf, welche das nachstehende Protokoll des näheren anführt:

28. Februar 1903. Rana tempor. m. 30 g.

12 h. 20 m. 0,02 Bulbocapnin (phosphor. 2 proz.) in den Bauchlymphsack.

12 h. 44 m. Vergeblicher Versuch, sich aus passiver Rückenlage umzuwenden, benutzt dazu nur die hinteren Extremitäten, während die vorderen über der Brust gekreuzt sind.

12 h. 47 m. Schnauze berührt die Unterlage; Wirbelsäule nach dem Bauche zu gebogen. Lebhafter Essigsäurereflex.

12 h. 51 m. Kneifen der Zehen ruft in dem betroffenen Beine eine kurze Streckbewegung hervor.

12 h. 54 m. Vordere Extremitäten straff gekreuzt über der Brust; sowohl in Bauch- wie Rückenlage in kurzen Pausen spontan stoßartige Streckbewegungen der hinteren Extremitäten.

1 h. Leichte Erschütterungen der Unterlage rufen prompt kurze, blitzartig verlaufende Streckbewegungen der hinteren Extremitäten hervor; leichte Berührung an jeder beliebigen Stelle des Körpers hat denselben Erfolg.

1 h. 02 m. Die hinteren Extremitäten lassen sich bei einiger Vorsicht in jede Stellung bringen, aus welcher sie aber bei Berührung sofort in Streckung fahren.

1 h. 15 m. Wirbelsäule fidelbogenartig gekrümmt. Atmung sistiert. Spontan noch schwache Streckbewegungen; auf Berührung erfolgen rudimentäre Kontraktionen der Muskeln der hinteren Extremitäten.

1 h. 50 m. Muskelzuckungen spontan wie reflektorisch auszulösen.

3 h. 40 m. Wirbelsäule wie vorher, vordere Extremitäten über der Brust gekreuzt, hintere schlaff; Reflexe erloschen.

4 h. Spontan sehr selten Zucken eines Muskelbündels.

9 h. Muskeln direkt elektrisch nicht mehr erregbar; Herz schlägt noch: Frequenzhalbierung, diastolischer Typus. Am nächsten Morgen tot.

Aus der Betrachtung des Vergiftungsbildes ergibt sich, daß bei der Bulbocapninintoxikation, ähnlich wie beim Morphium, auf das narkotische ein Stadium folgt, in welchem selbst Reize, auf die ein normaler Frosch nicht reagiert, von den hinteren Extre-

mitäten mit gesteigertem motorischen Effekt beantwortet werden, daß diese Bewegungen auch spontan auftreten, und daß in dieser Zeit die vorderen Extremitäten eine krampfartige Beugestellung (die sogenannte Betstellung) einnehmen und höchstens bisweilen die Hände einige wackelnde Bewegungen machen; außerdem ist die Wirbelsäule fidelbogenartig gekrümmt. Daß dieser Symptomenkomplex zentralen Ursprungs ist, zeigten Experimente, bei denen das eine Bein durch die Ligatur ihrer Art. iliac. geschützt war; da sowohl die tonischen Krämpfe in dem geschützten Beine auftraten, wie auch von ihm auszulösen waren, so sind weder die peripheren motorischen Apparate noch die dort gelegenen sensiblen an dem Zustandekommen der Vergiftungsphänomene beteiligt, und wir haben es nur mit dem zentralen Nervensystem zutun. Da auch nach hoher Durchschneidung des Rückenmarkes die Erscheinungen sich ausbilden, müssen wir folgern, daß das Rückenmark sicher an ihrem Zustandekommen beteiligt ist. Darauf deutet auch schon die Differenz in dem Verhalten der vorderen und hinteren Extremitäten. Es besteht sicher eine zentral bedingte Verschiedenheit in der Muskelaktion der Arme und Beine; da nun diese nicht durch eine Affektion der bulbären oder höher gelegenen motorischen Apparate bedingt sein kann, weil diese eben alle Muskeln innervieren, so kommen wir auch auf diesem Wege zu der Annahme, daß das Gift im Rückenmark angreift, wo eine Abgrenzung der einzelnen Innervationsgebiete gegeneinander besteht.

Schon in dem zur Demonstration des allgemeinen Vergiftungsbildes angeführten Versuche wurde bemerkt, daß auch auf das Herz dem Bulbocapnin ein Einfluß zukommt; wir stellten daher zur Untersuchung dieser Wirkung mehrere Versuche an, von denen einer hier mitgeteilt sei:

20. April 1903. Rana tempor. m. 28 g.

4 h. 10 m. Gefenstert; feuchte Kammer.
4 h. 35 m. 19—20 As, Vs.
4 h. 40 m. 19—19 As, Vs.
4 h. 45 m. 20—19 As, Vs.
4 h. 50 m. 0,04 Bulbocapnin (phosphor. 4 proz.) unter linken Oberschenkel.
4 h. 55 m. 22—22 As, Vs.
5 h. 19—20 As, Vs.
5 h. 05 m. 19—20 As, Vs. Vs scheint nicht mehr so kräftig.
5 h. 15 m. 17—17 As, Vs. Vs wechselt in ihrer Amplitude.
5 h. 25 m. 14—15 As, Vs. Schwanken der Intensität von Vs wie vorher, diastolischer Charakter der Herztätigkeit.
5 h. 35 m. 15—15 As, Vs.

5 h. 40 m. 14—15 As, Vs. Pause zwischen den einzelnen Revolutionen in Diastole.
5 h. 50 m. 12—12 As, Vs.
6 h. 11—12 As, Vs.
6 h. 08 m. 0,00001 Atropin. sulf. in Seitenlymphsack.
6 h. 10 m. 11—12 As, Vs.
6 h. 20 m. 9—10 As, Vs.
7 h. 12—12 As, Vs.
8 h. 6 As, Vs. Stark diastolischer Charakter; sehr schwache Herztätigkeit.
9 h. 11—11 As, Vs.
10 h. 7 As. Frequenzhalbierung. Stillstand in Diastole.

Außer daß unter der Einwirkung des Bulbocapnins die Herztätigkeit einen diastolischen Charakter annimmt, bemerken wir als wesentlichste Erscheinung eine Frequenzabnahme und fernerhin Störungen des Rhythmus und der Energie der Systolen. Diese am Herzen in situ deutlich zu beobachtenden Erscheinungen suchten wir mit Hilfe des Suspensionsverfahrens zu fixieren.

Die Suspensionskurven bestätigen alle am in situ liegenden Herzen gemachten Beobachtungen; es sei hier derjenige Teil einer solchen beigegeben, wo der periodische Wechsel in den Systolenhöhen und das Eintreten der Frequenzhalbierung sehr charakteristisch zum Ausdruck kommt.



2. Versuche an Warmblütern.

Bei einem Meerschweinchen erhielten wir folgendes Resultat:

28. März 1903. Meerschweinchen, m., 360 g.

4 h. 20 m. 0,04 Bulbocapnin (phosphor. 2 proz.) subkutan.
4 h. 26 m. Fortwährend Kaubewegungen; läuft unruhig im Käfig umher.
4 h. 30 m. Versucht am Käfig emporzuklettern.
5 h. Kaubewegungen; läuft noch ununterbrochen im Käfig umher, klettert. Reflexe nicht verändert.
6 h. Sitzt ruhig da. Erholt.

Ein anderes von gleichem Gewichte zeigte nach subkutaner Injektion von 0,08 g dieselbe motorische Unruhe; eine Änderung der Reflexerregbarkeit war nicht zu erkennen. Ein Kaninchen von 1,2 kg

reagierte auf 0,04 g mit einer ganz schwachen und vorübergehenden Narkose, indem es sich eine Zeitlang auf die Seite legen ließ und eine Weile so liegen blieb, wenn jeder äußere Reiz vermieden wurde.

Außerst charakteristische und interessante Bilder erhielten wir bei der Intoxikation von Hunden und Katzen. Da ähnliche Zustände bisher, außer in jüngster Zeit bei der Cannabinolvergiftung (30) nicht bekannt wurden, habe ich es für nötig gehalten, den auftretenden Symptomenkomplex etwas ausführlicher zu schildern. Damit das Studium derselben mir erleichtert wurde und auch zuverlässige Resultate lieferte, habe ich stets nur intelligente Tiere verwandt, deren normales Verhalten ich genau kannte.

Bei der Beobachtung der Hunde habe ich vielfach die Punkte beobachtet, auf welche Goltz in seinen Arbeiten aufmerksam macht (31), so namentlich seinen sogen. Falltürversuch, welchen ich in der Weise anstellte, daß ich zwei Tische mit vertikal verstellbarer Platte nebeneinander brachte, den Hund mit den vorderen Extremitäten auf den einen, mit den hinteren auf den anderen stellte und dann den einen Tisch hob oder senkte; man kann diese Anordnung noch dadurch modifizieren, daß man sie auch in ihrer horizontalen Entfernung verschiebt: da das Tier dieselbe dann gewissermaßen überbrückt, möchte ich dieses Experiment als „Überbrückungsversuch“ bezeichnen;

Folgender Versuch sei hier mitgeteilt:

9. April 1903. Lebhafter Hund, 5 kg.

11 h. 28 m. 0,1 Bulbocapnin (muriat. 0,75 proz.) subkutan.

11 h. 32 m. Sitzt mit gesenktem Kopfe da, fixiert nicht; Öffnen des Käfigs, Anrufen bringt ihn nicht aus seiner Stellung.

11 h. 40 m. Falltürversuch gelingt vollkommen, ebenso der Überbrückungsversuch; auch wenn man das eine Bein frei hängen läßt, bleibt er stehen; wenn man ihn dann bedroht, kneift oder ihm Fleisch hinhält, so läßt ihn das alles gleichgültig; man kann bei dem Überbrückungsversuch die Tische soweit voneinander entfernen, daß die Knie- und Ellenbogengelenke nicht mehr über der Tischplatte liegen.

12 h. Reichlicher Speichelfluß; auf Pfeifen rührt er sich nicht.

12 h. 30 m. Steht auf allen Vieren da mit gesenktem Kopfe, ohne Bewegung; es wird ihm ein Vorder- und ein Hinterbein in eine abnorme Stellung gebracht.

12 h. 40 m. Steht noch so da; als ihm eine starke Klemme an ein Hinterbein gesetzt wird, bricht er in ein jämmerliches Geheul aus, wendet aber nicht einmal den Kopf. Chloroform, vor die Schnauze gehalten, Fleisch, auf dieselbe gelegt, macht nichts. Es wird ihm ein Vorderbein am Halsband festgebunden, bleibt so stehen.

12 h. 55 m. Läßt sich bewegungslos an den Vorder- oder Hinterbeinen aufheben; auf drohende Bewegungen schließt er die Augen.

1 h. 5 m. Falltürversuch positiv.

2 h. Lockruf läßt ihn gleichgültig; Fleisch beriecht er, frißt aber nicht. Falltürversuch: beim Senken zeigt er eine gewisse Unruhe, beim Heben springt er hinunter; macht einige Schritte, die langsam, aber in keiner Weise ataktisch ausgeführt werden, verfällt dann wieder in den schläfrigen Zustand, welcher sich im Laufe des Nachmittags verliert.

Fassen wir das Beschriebene und die Resultate anderer Untersuchungen zusammen, so sehen wir, daß nach einer subkutanen Gabe von etwa 0,02 g Bulbocapnin pro kg die Hunde sehr schnell in einen Zustand von Stumpfsinn verfallen: sie zeigen keine Teilnahme mehr für ihre Umgebung, fixieren nicht und hören nicht mehr auf Lockrufe, höchstens daß sie bisweilen einmal den Kopf dabei heben; abgesehen von sehr reichlichem Speichelfluß ist aber das charakteristische Symptom der Vergiftung das Fehlen jeder Bewegung der Extremitäten, sei es der willkürlichen oder der reflektorischen: weder auf Reize des Appetits, des Geruches, noch bei abnormen Lagen, noch bei sensiblen Reizen macht der Hund irgendwelche Bewegungen; gibt man ihm ganz ungewohnte Stellungen, so verharrt er in diesen, auch wenn man ihn kneift oder dergl. Dabei besteht aber nicht etwa eine Lähmung, denn das Tier sinkt nicht zusammen, sondern steht, ja selbst auf drei Beinen; also sind ebenfalls die das Gleichgewicht regulierenden Apparate funktionstüchtig. Auch ist kein Spasmus der Muskulatur vorhanden, da passiven Bewegungen kein Widerstand entgegengesetzt wird. Andererseits scheint die Sensibilität erhalten, da bei schmerzerzeugenden Reizen der Hund winselt, bei drohenden Geberden in seinem Gesichtsfeld die Augen schließt. Die Pupillen zeigen normale Weite und reagieren prompt auf Lichteinfall.

Stärkere Grade der Vergiftung haben wir nicht untersucht; bei schwächeren sind die Symptome nicht so augenscheinlich, aber zu erkennen: so sahen wir bei einer Dosis von 0,007 g pro kg nur eine ausgesprochene Schlaftrunkenheit, bei einer solchen von 0,01 g pro kg fehlten alle willkürlichen Bewegungen, der Falltür- und Überbrückungsversuch gelangen, aber auf Bedrohung macht er ausweichende Bewegungen mit dem Kopfe und, wenn man ihn lange und eindringlich lockte, setzte er sich langsam in Bewegung, hörte aber sofort auf zu gehen, wenn das Locken verstummte; dabei waren keine Anzeichen für Schwanken oder Ataxie vorhanden.

An Katzen gestaltet sich die Intoxikation ganz ähnlich, wie der Symptomenkomplex bei der folgenden Vergiftung zeigt:

22. August 1903. **Katze**, w., 1,9 kg.

2 h. 28 m. 0,04 Bulbocapnin (phosphor. 4 proz.) subkutan.

2 h. 38 m. Anscheinend sehr schläfrig; während sie sonst auf Lockrufe sofort herbeikommt, bleibt sie jetzt sitzen und miaut nur.

2 h. 42 m. Beim Streicheln macht sie nicht wie sonst den Katzenbuckel, sondern miaut nur.

2 h. 50 m. Ins Zimmer gesetzt, bleibt sie sitzen, auch in abnormen Stellungen.

2 h. 56 m. Verharrt noch immer in der abnormen Stellung; miaut nur, wenn man sie anruft; Geräusche schrecken sie nicht auf.

3 h. Kneifen der Ohren: miaut und zieht die Ohren an, bleibt aber in ihrer abnormen Stellung.

3 h. 05 m. Die Katze, welche sonst sehr mäusegierig ist, läßt es sich jetzt gefallen, daß eine Maus an ihrer Schnauze und an ihrem Maule herumkratzt.

3 h. 20 m. Läßt sich an dem Rande eines horizontalen Gitters aufhängen, klettert aber dann hinauf und bleibt in einer abnormen Stellung sitzen.

3 h. 25 m. Mit dem Vorderkörper über dem Tischrand gehängt, bleibt sie in dieser Lage, solange Gleichgewicht vorhanden ist; sobald sie dieses verliert, greift sie mit den Vorderpfoten nach dem nächsten Stützpunkt und schiebt sich wieder auf den Tisch zurück.

3 h. 30 m. Tränensekretion vermehrt.

3 h. 45 m. Läßt sich wie vorher aufhängen, so daß der Körper frei schwebt; bei Kneifen miaut sie und zieht sich ein wenig an; bei Naßgießen bleibt sie ruhig hängen. Nachdem sie 4 Minuten so hing, fängt der Körper sehr stark an zu zittern; als sie abzugleiten droht, schwingt sie sich auf das Gitter und bleibt dort sitzen.

5 h. Unverändert.

9 h. Unverändert.

12 h. Sitzt schläfrig da, kommt auf Lockruf nicht herbei, sondern miaut nur; läßt sich nicht aufhängen; nach einer hingehaltenen Maus springt sie nicht wie sonst, aber sobald dieselbe ihr hingeworfen wird, faßt sie dieselbe. Erholt sich.

Dieses Resultat, welches wir bei Injektion von 0,02 g pro kg erhielten, wurde durch eine Reihe von anderen Versuchen bestätigt; nach Injektion von 0,05 g pro kg trat derselbe Erfolg ein. Wie bei den Hunden, so beobachteten wir auch bei den Katzen außer dem Speichelflusse eine Verblödung, das Fehlen aller willkürlichen Bewegungen, das Verharren in abnormen Stellungen und das Ausbleiben motorischer Effekte bei sensiblen Reizen; trotzdem besteht keine Lähmung, denn das Tier kann koordinierte Bewegungen ausführen, und der Tonus der Muskulatur ist noch vorhanden, wie man daraus ersieht, daß man die Katze mit den Vorderpfoten an einer Stange aufhängen kann und sie dann sozusagen den Klimmzughang ein-

nimmt; sensible Reize bringen sie nicht aus dieser Stellung, obwohl sie perzipiert werden, denn die Katze miaut dabei.

Über das Wesen dieser Vergiftung kann ich mir keine klare Vorstellung machen; zur Interpretation der Erscheinungen könnte man sich darauf stützen, daß sowohl die motorischen, wie die sensiblen Bahnen intakt zu sein scheinen, daß also wahrscheinlich die zwischen diesen beiden vermittelnden Apparate betroffen sind. Erwähnen möchte ich noch, daß eine Bulbocapninkatze nach Morphium auch keine Andeutung der typischen Aufregung zeigte, daß aber ein Hund, der mit Bulbocapnin vergiftet war, auf Kokain mit der für dieses Alkaloid charakteristischen motorischen Unruhe reagierte.

Trotzdem scheint das Bulbocapnin eine für die Praxis brauchbare Substanz zu sein und zwar wegen seiner Eigenschaft, auf Katzen immobilisierend zu wirken; denn erstens könnte man es für die vivisektorische Untersuchung der Katzen als eine Art von Narkotikum benutzen, zumal wir bisher außer dem Kannabinol kein derartig wirkendes Gift kennen gelernt haben. Daß die Verwendung für solche Zwecke möglich ist, haben wir bei Vorlesungsversuchen gesehen, wo die Katzen durch Bulbocapnin immobilisiert waren.

Andererseits hat das Alkaloid vielleicht auch in der Veterinärpraxis einen therapeutischen Wert, denn, wie wir wissen, reagieren Pferde, Rinder u. a. auf Morphium, wie die Katzen, mit Aufregungszuständen; es ist nun an die Möglichkeit zu denken, daß das Bulbocapnin auch auf die genannten Tiere in gleicher Weise wie auf Katzen beruhigend wirkt; was von erheblichem Vorteil sein würde.

Die Möglichkeit der therapeutischen Verwendung scheint mir um so mehr der Berücksichtigung wert zu sein, als die bei subkutaner Applikation wirksame Dosis = 0,02 g pro kg in keiner Weise lebensgefährlich wirkte; auch wenn wir dieselbe Menge intravenös injizierten, traten keine Anzeichen hierfür ein; so sahen wir es bei einem Hunde von 12 kg, welcher zuerst 0,2 g subkutan und dann 0,23 g intravenös erhielt. Katzen scheinen gegen die intravenöse Injektion empfindlicher zu sein: so trat bei einer Katze von 1,9 kg, welche 0,04 g subkutan bekommen hatte, nach folgender intravenöser Einführung von 0,08 g, also = dem doppelten der subkutan wirksamen Dosis, der Tod ein. Die Werte, welche wir bei diesem Blutdruckversuch erhielten, sind in folgender Tabelle zusammengestellt:

24. August 1903. Katze, w., 1,9 kg.

Zeit in Min.	Blutdruck in mm	Druckschwankung in mm 0,4 mm = 10 mm Hg	Frequenz in 1 Min.	
1	130	1,3	228	—
15	135	1,5	216	—
22	120	1,25	216	—
23	—	—	—	0,04 Bulbocapnin (phosphor. 4 proz.) subkutan.
24	120	1,25	216	—
25	125	1,75	228	Miaut bisweilen.
30	85	1,75	216	Ruhig
40	80	1,75	204	—
50	80	1,75	204	—
60	70	1,75	198	—
70	75	1,5	204	—
86	75	1,5	210	—
86.17—86.32	—	—	—	0,08 Bulbocapnin (phosphor. 4 proz.) intravenös: sofort sinkt der Blutdruck bei vorübergehender Unregelmäßigkeit d. Herztätigkeit.
88	24	1	168	—
89	20	1	168	—
90	44	1,5	180	93. Gerinnung; nach Aufhebung derselben:
101	—	—	60	Tod.

Wir sehen daraus, daß bei subkutaner Applikation des Bulbocapnins eine Abnahme des Blutdruckes und der Frequenz eintritt und bei intravenöser Injektion der doppelten Dosis dieselben Erscheinungen, aber weit intensiver; sie zeigen aber sehr bald eine Besserung, so daß der Tod, welcher in diesem Stadium erfolgte, höchtwahrscheinlich nicht durch Herz- sondern durch Respirationslähmung zustande gekommen ist. Bei Hunden haben wir beim subkutanen Injizieren wirksamer Dosen keine wesentliche Beeinflussung weder des Blutdruckes und des Herzschlages noch der Atmung gesehen, ebenso traten bei intravenöser Injektion außer einer schnell vorübergehenden Vergrößerung des Pulses und geringem Sinken des Blutdruckes keine bleibenden Störungen auf.

Nach den Untersuchungen von Mode (6) ruft das Bulbocapnin bei Kaninchen in größeren Dosen (0,1 g bei Tieren von 1,5 kg) Dyspnoe hervor. Die Angaben des genannten Autors kann ich betreffs der an Fröschen erhaltenen Resultate bestätigen; von Warmblütern hat er nur Kaninchen untersucht und dort ebenfalls eine geringe vorübergehende Beeinflussung des Zirkulationsapparates gefunden, die er auf eine direkte Schädigung des Herzens zurückführt; außerdem sah er nach größeren Dosen in Verbindung mit der dyspnoischen Atmung Krämpfe eintreten.

Den eigentümlichen Symptomenkomplex bei Hunden und Katzen konnte er nicht auffinden, da er, wie gesagt, nur Kaninchen untersucht hat.

VII. Corydin.

1. Versuche an Fröschen.

Bei allen Vergiftungen konnten wir drei Stadien unterscheiden: das erste, welches durch Ausbildung einer morphiumartigen Narkose ausgezeichnet war; zuweilen beobachtet man in diesem das Auftreten von Brechbewegungen; außerdem erscheinen die Reflexe abgeschwächt. Die Narkose dauert fort, und auch die Reflexe erlöschen im dritten Stadium vollkommen; darauf tritt (nach Injektion von 0,01—0,02 g Corydin) der Tod ein, nach 0,005—0,01 erholt das Tier sich. Das zweite Stadium nun, welches schnell vorübergeht und nicht immer so deutlich erscheint, ist gekennzeichnet durch das spontane Auftreten von Beugebewegungen der Arme mit Falten der Hände und intermittierenden Streckbewegungen der Beine; dabei finden oft schnappende Maulbewegungen und ruckweise erfolgendes Anheben des Kopfes statt; mechanische Reize werden in diesem Stadium, falls sie normale Stärke haben, in den meisten Fällen mit Streckbewegungen der unteren Extremitäten beantwortet und nicht mit Anziehen, was bei unvergifteten der Fall ist. Das Protokoll einer Corydinvergiftung lautet folgendermaßen:

8. Juni 1903. Rana tempor. m., 29 g.

4 h. 05 m. 0,01 Corydin (phosphor. 1 proz.) in Bauchlymphsack.

4 h. 18 m. Erträgt Rückenlage; auf Fingerdruck keine Reaktion, auf Kneifen mit Pinzette wendet er sich um.

4 h. 30 m. Spontan schwache Streckstöße der unteren Extremitäten mit Spreizen der Zehen; umherfahrende Bewegungen der Arme. Die Erscheinungen nehmen zu: klonische Streckkrämpfe der unteren Extremitäten, Beugen der Arme und Falten der Hände; schnappende Maulbewegungen. Fingerdruck: Streckstoß.

4 h. 45 m. Passive Rückenlage; spontan noch Zuckungen der einzelnen Muskeln; reflektorisch noch schwache Streckstöße.

5 h. 15 m. Reflexe nahezu erloschen. Erholt sich.

Aus den Versuchen, in denen eine Claude Bernardsche Ligatur angelegt war, geht hervor, daß die Erscheinungen sämtlich zentralen Ursprunges sind.

Am Herzen führt das Corydin unter Verlangsamung und Schwächung der Herzaktion und Störungen des Rhythmus zu einem diastolischen Stillstande; die Ausschaltung des Nervus vagus durch Atropin bleibt ohne Einfluß auf die Symptome. Daher wird der Angriffs-

punkt des Alkaloids in dem Herzen mit demjenigen der bisher beschriebenen übereinstimmen.

2. Versuche an Warmblütern.

Ein Meerschweinchen zeigte folgende Symptome:

1. September 1903. Meerschweinchen, 215 g.

12 h. 25 m. 0,01 Corydin (phosphor. 1 proz.) subkutan.

12 h. 29 m. Läuft im Käfig umher; dabei zittert es bisweilen und macht Kaubewegungen.

12 h. 30 m. Plötzlich ein hoher Sprung: es wird gleichsam emporgeschleudert; liegt auf der Seite und macht Laufbewegungen mit den hinteren Extremitäten; Reflexe erhalten.

12 h. 37 m. Liegt auf der Seite; dabei sind die vorderen Extremitäten schlaff, während die hinteren von kurzen Streckstößen erschüttert werden. Dyspnoe.

12 h. 40 m. Atemstillstand; Herz pulsiert sehr schwach; stirbt.

Bei einem Hunde von 14,5 kg traten nach subkutaner Injektion von 0,03 g Corydin außer gesteigerter Speichelsekretion keine sichtbaren Symptome ein.

Ein ausgeprägtes Vergiftungsbild bot folgende Katze:

1. September 1903. Katze, w., 1,4 g.

2 h. 50 m. 0,02 Corydin (phosphor. 2 proz.) subkutan.

3 h. Respiration 48.

3 h. 06 m. Gesteigerte Tränen- und Speichelsekretion.

3 h. 15 m. Erbrechen.

3 h. 22 m. Bei Berühren des Ohres nimmt sie dasselbe zurück, bei Kneifen des Schwanzes setzt sie sich zur Wehr.

3 h. 24 m. Erbrechen.

3 h. 33 m. Sitzt zusammengekauert in einer Ecke; der Kopf sinkt ihr nach vorne. Respiration 44.

3 h. 36 m. Läßt sich nicht auf die Seite legen.

3 h. 44 m. Zittert etwa eine halbe Minute mit dem ganzen Körper, bei Klopfen gegen den Käfig hebt sie den Kopf, der dann wieder hinabsinkt.

3 h. 49 m. Macht von Zeit zu Zeit Nickbewegungen mit dem Kopfe.

4 h. 05 m. Sucht sich bisweilen zu erheben; Respiration 36.

4 h. 10 m. Sitzt hockend da; dabei ist der Kopf maximal nach vorne gesunken, so daß die Schnauze beinahe den Boden berührt.

4 h. 20 m. 0,02 Corydin (phosphor. 2 proz.) subkutan. Wehrt sich bei der Injektion.

4 h. 35 m. Respiration 36. Wenn sie liegt, legt sie den Kopf auf.

4 h 40 m. Respiration 40—44, keuchend, stoßende Exspiration; liegt platt da, Krallen gespreizt, Kopf aufgelegt, miaut andauernd. Sobald sie versucht, sich aufzurichten, geraten Kopf und Vorderkörper in angestrengte zuckende Bewegungen; darauf legt sie sich sofort wieder hin.

4 h. 55 m. Sobald man die Katze aufrichtet, beginnen sofort klonische Zuckungen des Kopfes und des Vorderkörpers, worauf sie sich hinlegt.

5 h. 10 m. Pupillen reagieren.

5 h. 15 m. Respiration 6,4, keuchend und stoßend.

5 h. 20 m. Die Katze versucht in kurzen Zwischenräumen sich aufzurichten, hält sich krampfhaft einen Augenblick auf allen Vieren, dann treten klonische Zuckungen ein, und sie fällt hin.

5 h. 35 m. Klonische Krämpfe; krampfhafter Exspirationsstoß, darauf Atemstillstand; Herz schlägt noch schwach. Künstliche Respiration rettet das Tier nicht.

Überblicken wir die bei dem Hunde und der Katze aufgetretenen Symptome, so müssen wir als erstes Symptom der Corydinvergiftung eine Steigerung der Speichelsekretion ansprechen und daran anschließend Erbrechen; auf die einleitenden Symptome folgt ein Zustand von Betäubung, von Schlaftrunkenheit, in welchem die Reflexe erhalten sind; die ruckenden Muskelzuckungen, welche man beobachtet, sind wohl als durch die Schlaftrunkenheit modifizierte willkürliche Bewegungen anzusehen, und nicht als motorische Erregungszustände, da sie nicht eintreten, wenn das Tier daliegt. Die Atmung wird verlangsamt und dyspnoisch; der Tod erfolgte durch Atemstillstand.

Um auch für die Wirkung des Corydins auf den Blutdruck einen Anhaltspunkt zu bekommen, wurden an Kaninchen drei Blutdruckversuche angestellt; von diesen hatte der eine folgendes Ergebnis:

2. September 1902. Kaninchen, w., 1,8 kg.

Zeit in Min.	Blutdruck in mm	Druckschwankung in mm	Frequenz in 1 Min.	
4	75	1	192	—
20	75	1	204	—
28	75	1	204	—
28.9—28.27	—	—	—	0,01 Corydin. (phosphor. 2 proz.) intravenös.
29	105	1,25	192	—
30	100	1,25	168	—
32	98	1,25	150	—
38	80	0,8	150	—
42	80	1	156	—
55	75	1	168	—
	—	—	—	0,01 Atropin. sulfur.
56	70	0,8	198	—
57	70	0,8	198	—
60	75	1	186	—
62	70	1	186	—
62.12—62.22	—	—	—	0,012 Corydin. (phosphor. 2 proz.) intravenös.
63	105	1,5	204	Sehr selten einmal Ausfallen eines Pulses.
64	105	1,3	174	—
76	90	1	156	—
84	80	1	150	—
106	75	1	156	Erholt sich.

Aus der Tabelle erkennen wir, daß das Corydin nach einer Richtung hin in anderer Weise wie die übrigen Corydalisalkaloide den Blutdruck beeinflußt: ich meine die Blutdrucksteigerung; in einem zweiten Versuche sahen wir dieselbe Erscheinung, allerdings betrug die Zunahme hier nur 10 mm. Da nun in dem dritten Versuche, wo das Kaninchen mit Chloralhydrat vergiftet war, keine Steigerung eintrat, müssen wir folgern, daß das Corydin zentral eine solche hervorruft. Das zweite Symptom ist eine Verlangsamung des Pulses, die nach dem Ausfall des Versuches auf einer Beeinflussung des Vagus beruht, und zwar scheint es sich um einen direkten Antagonismus gegenüber der Atropinwirkung zu handeln, da mäßige Atropinisierung die Corydinwirkung aufhob, umgekehrt aber durch erneute Corydininjektion die Pulsverlangsamung wieder auftrat.

VIII. Corytuberin.

1. Versuche an Fröschen.

Eine morphiumartige Narkose sah ich nur in zwei Fällen bei Fröschen von etwa 20 g, welchen 0,02 resp. 0,01 g Corytuberin injiziert waren; in den meisten Fällen bemerkt man dieselbe gar nicht oder nur angedeutet durch eine gewisse Trägheit. Vielmehr war in der größten Anzahl meiner Versuche ein Inkubationsstadium vorhanden, welches bis zu mehreren Stunden dauerte, besonders nach Injektion von 0,005 g; man bemerkt dann als erstes Symptom eine eigentümliche steife Haltung des Frosches, die ähnlich ist derjenigen, welche Verworn (25) bei großhirnlosen Fröschen als Folge eines „allgemeinen Reflextonus“ nachgewiesen hat. Bisweilen fällt nicht diese Haltung auf, sondern die Vergiftung äußert sich bei der Bewegung des Frosches, indem entweder bei einem Sprunge die hinteren Extremitäten in tetanische Streckung geraten oder aber der Frosch überhaupt nicht springt, sondern kriecht und hierbei auch eine spastische Stellung, ähnlich wie oben, zum Ausdruck kommt. Prüft man in diesem Stadium die Reflexe, so findet man, erstens daß schon Reize von unternormaler Stärke solche auslösen, und zweitens, daß die Reflexe in ihrer Ausführung verändert sind, indem entweder tetanische Streckungen der hinteren Extremitäten erfolgen, wobei gleichzeitig bisweilen die Arme gebeugt und die Hände gefaltet werden, oder daß auf einen Reiz hin der Frosch die oben beschriebene Stellung einnimmt, man könnte es als Auffahren, als Aufschrecken bezeichnen. Will man die Wirkung des Giftes kurz ausdrücken, muß man sie als eine Erhöhung der Reflexerregbarkeit bezeichnen.

Zum Belege diene das folgende Beispiel:

15. Mai 1903. Rana escul. m., 32 g.

4 h. 20 m. 0,005 Corytuberin. (phosph. 1 proz.) in den Bauchlymphsack.

6 h. 05 m. Bisher ununterbrochen beobachtet: dabei hinsichtlich der Haltung, der Bewegung, der Reflexe nichts Anormales zu bemerken.

10 h. Das Verhalten zeigt keine Abweichungen von der Regel.

16. Mai 1903.

9 h. Bei Berühren nimmt der Frosch unter Spreizen der Finger und Zehen eine spastische Stellung ein (Aufschrecken); springt nie, sondern kriecht, wie ein Vierfüßer; Rückenlage nicht ertragen. Diese Symptome bestehen den ganzen Tag über und sind auch noch am nächsten zu bemerken; dann erholt sich der Frosch.

Interessant ist das Auftreten eines Inkubationsstadiums; eine Analogie dazu haben wir ja beim Morphium, wo auch bei subkutaner Injektion das tetanische Stadium sehr spät eintritt. Da bei Injektion des Morphiums in die Blutbahn diese Inkubation bis auf wenige Minuten verkürzt wird, habe ich den Erfolg einer solchen direkten Applikation auch hier geprüft, indem ich einem Frosche von 62 g 0,008 g Corytuberin in die Bauchvene injizierte: bereits nach 5 Minuten traten Streckkrämpfe der hinteren Extremitäten auf. Die Inkubation hängt vielleicht mit einer Kumulativwirkung auf das Rückenmark zusammen.

Auf das Herz scheint das Corytuberin keine Wirkungen zu haben, wie Beobachtungen am Herzen in situ zeigten; auch bei Durchblutung eines isolierten Herzens mit einer 0,01 Proz. Nährflüssigkeit traten keine Vergiftungssymptome auf.

2. Versuche an Warmblütern.

Bei Meerschweinchen von etwa 500 g riefen 0,01 und 0,02 g Corytuberin keine bemerkbare Wirkung hervor.

Eine Katze von 2 kg reagierte auf 0,02 g mit sehr gesteigerter Speichelsekretion, beschleunigter Atmung, oft wiederholtem Miauen und hin und wieder auftretendem leichten Zucken; nach etwa 4 Stunden war vollkommene Erholung eingetreten. Eine andere bot folgendes Vergiftungsbild:

28. August 1903. Katze, w., 1,9 kg.

4 h. 30 m. Respiration 44.

4 h. 40 m. 0,03 Corytuberin. (phosphor. 1 proz.) subkutan.

4 h. 54 m. Vermehrte Tränensekretion.

5 h. Leckt sich oft die Schnauze und schluckt.

5 h. 05 m. Sehr energische Brechbewegungen.

5 h. 10 m. Liegt lang ausgestreckt da; Atmung unregelmäßig und sehr beschleunigt.

5 h. 15 m. Fährt bisweilen ruckweise mit dem Kopfe zurück, als wenn sie sich „ducken" wollte; dabei auch zuckende Bewegungen mit den Ohren.

5 h. 19 m. Als man sie aufhebt, wehrt sie sich; wie man sie dann wieder hinlegt, liegt sie mit sehr beschleunigter, stark dyspnoischer Atmung eine Weile da; dann verlieren sich die Atembeschwerden wieder.

5 h. 23 m. Bei Berühren des Körpers, bei Geräuschen fährt sie zusammen.

5 h. 25 m. Wie 5 h. 19 m.

5 h. 26 m. Richtet sich ein wenig auf, klammert sich dann mit den Vorderpfoten fest, hält sich mit den Zähnen am Gitter, während der Hinterkörper wild umhergeschleudert wird.

5 h. 30 m. Ruhig, hält sich aber noch mit den Vorderpfoten fest.

5 h. 35 m. Schlägt spontan um sich: Ausbrechen eines Krampfes, wobei die Extremitäten tetanisch gestreckt sind und der Nacken maximal gebeugt ist; allmählich wird auch der Kopf gestreckt.

5 h. 38 m. Die Starre löst sich; die Katze wälzt sich umher; dann liegt sie da mit beschleunigter Atmung; Pupillen reagieren.

5 h. 42 m. Wiederum ein Krampf.

5 h. 45 m. Atemstillstand; Herz schlägt noch schwach. Tod.

Hiernach scheint das Corytuberin in größeren Dosen reflexsteigernd und krampferregend zu wirken.

Was die Wirkung auf den Blutdruck betrifft, so blieb derselbe bei einem Kaninchen von 2 kg durch intravenöse Injektion von 0,005 g und darauffolgend 0,01 g unbeeinflußt.

Bei einer Katze erhielten wir folgendes Resultat:

31. August 1903. Katze, w., 2,5 kg.

Zeit in Min.	Blutdruck in mm	Druckschwankung in mm 0,4 mm = 10 mm Hg	Frequenz in 1 Min.	
7	—	—	—	0,5 ccm 1 proz. Kurare intravenös.
12	—	—	—	do.
17	—	—	—	Künstliche Respiration.
25	112	2	252	—
29	105	2	240	—
29.33—29.52	—	—	—	0,005 Corytub. (phosphor. 1 proz.) intravenös.
30	105	2	246	—
34	110	—	—	—
34.22—34.35	—	—	—	0,01 Corytub. (phosphor. 1 proz.) intravenös.
36	112	2	240	—
38	108	2	222	Bisweilen leichte Zuckungen.
46	100	2	204	Motorische Unruhe nimmt zu; macht Atembewegungen; Abbrechen der künstlichen Atmung. 59, Resp. 148.
63	75	2,25	120	—
64	—	—	—	0,004 Atropin. sulfur.
65	92	2,25	240	—
69	105	2	252	—
69.30	—	—	—	Beginn eines Streckkrampfes.
69.40	210	2	252	—
70.15	105	2,2	264	Bleibt dann ruhig.
80	103	2	240	—
				94. Noch ein Anfall.
				101. 0,6 Chloralhydrat: sofort Atemstillstand.

Daraus ersehen wir, daß auch bei der Katze dem Corytuberin kein direkter Einfluß auf das Herz zukommt, denn die Verlangsamung, welche erst längere Zeit nach der Injektion deutlich wird und mit dem Intensiverwerden der motorischen Unruhe zunimmt, durch Atropin andererseits prompt aufgehoben wird, kommt höchstwahrscheinlich durch eine zentrale Erregung des Vagus zustande; die mit der Verlangsamung parallel laufende Abnahme des Blutdruckes schwindet mit Aufhebung der Frequenzherabsetzung, steht also mit ihr im Zusammenhang. Die in den Krampfanfällen beobachtete beträchtliche Blutdrucksteigerung müssen wir wohl zu einem Teil ebenfalls auf zentrale Ursachen zurückführen, wenn auch der Einfluß der Muskelaktion nicht unberücksichtigt werden darf. Dieses Durchbrechen der Kurarelähmung durch die Corytuberinerregung ist interessant; Analogien dazu sind ja bekannt (Rothberger [10]). Besonders deutlich tritt es hervor in dem Wiedereinsetzen der spontanen Atmung; dafür daß dieses durch eine Erregung zustande kommt, scheint mir der Umstand zu sprechen, daß Chloralhydrat sofort wieder Atemstillstand herbeiführte.

Übersicht.

Fassen wir die Resultate der vorangehenden Untersuchungen zusammen, so erhalten wir als die pharmakologischen Wirkungen der 8 Alkaloide folgendes:

I. Corydalin:

bei Fröschen:
1. morphiumartige Narkose mit folgender Lähmung des Rückenmarkes,
2. Schwächung der allgemeinen Reaktionsfähigkeit des Herzens bis zum diastolischen Stillstande desselben;

bei Warmblütern:
1. schwache Narkose (?),
2. Schädigung der musculo-motorischen Apparate des Herzens,
3. vorübergehende Gefäßlähmung.

II. Corybulbin wie I.

III. Isocorybulbin wie I.

IV. Corycavamin:

bei Fröschen:
1. morphiumartige Narkose mit folgender Erregung motorischer Zentren und dann eintretender Lähmung des Rückenmarkes,
2. wie I, 2.

bei Warmblütern: 1. gesteigerte Tränen- und Speichelsekretion,
2. epileptiforme Krämpfe ohne Steigerung der Reflexerregbarkeit,
3. Schädigung der musculo-motorischen Apparate des Herzens; in den Anfällen zentral bedingte Verlangsamung der Frequenz und Steigerung des Blutdruckes.

V. Corycavin wie IV.

VI. Bulbocapnin:

bei Fröschen: 1. morphiumartige Narkose mit zuerst eintretender Erregung und dann folgender Lähmung des Rückenmarkes,
2. wie I, 2.

bei Warmblütern: 1. an Katalepsie erinnernde Aufhebung der willkürlichen wie reflektorischen Bewegungen bei erhaltenem Tonus und Statik der Muskulatur und bei bestehender Perzeption sensibler Reize,
2. gesteigerte Tränen- und Speichelsekretion,
3. bei Katzen Schädigung der musculo-motorischen Apparate des Herzens, die bei Hunden nicht so deutlich hervortritt,
4. Verlangsamung der Atmung.

VII. Corydin:

bei Fröschen: 1. morphiumartige Narkose mit anfänglicher Erregung und folgender Lähmung des Rückenmarkes,
2. wie I, 2.

bei Warmblütern: 1. schwache Narkose,
2. gesteigerte Tränen- und Speichelsekretion, Erbrechen,
3. Verlangsamung des Pulses durch Vagusreizung,
4. Steigerung des Blutdrucks durch zentrale Erregung,
5. Verlangsamung der Atmung; Tod durch Atemstillstand.

VIII. Corytuberin:

bei Fröschen: Steigerung der Reflexerregbarkeit;

bei Warmblütern: 1. tonische Krämpfe mit geringer Steigerung der Reflexerregbarkeit,

2. gesteigerte Tränen- und Speichelsekretion, Erbrechen,
3. Verlangsamung des Herzschlages durch Vagusreizung,
4. Steigerung des Blutdrucks in den Anfällen,
5. Erhöhung der Atemfrequenz; Tod durch Atemstillstand.

Vergleicht man die Wirkung der einzelnen Alkaloide miteinander, so ergibt sich, daß das Corytuberin, wie chemisch, so auch pharmakologisch den andern gegenüber eine Ausnahmestellung einnimmt, indem es keine morphiumartige Narkose an den Fröschen hervorruft und das Herz nicht direkt angreift.

Die übrigen zeigen untereinander eine gewisse Verwandtschaft, indem sie alle an Fröschen eine morphiumartige Narkose und die oben beschriebene Herzwirkung hervorrufen. Andererseits aber unterscheiden sie sich, und so kann man drei Gruppen bilden, welche mit den chemischen übereinstimmen: die Corydalingruppe mit Lähmung des Rückenmarkes, die Corycavamingruppe mit Erregung motorischer Zentren, die Bulbocapningruppe — wenigstens bei Fröschen — mit Steigerung der Reflexerregbarkeit. Durch die ihnen gemeinsamen Wirkungen stehen sie in naher Beziehung zu den Papaverazeenalkaloiden (7); den dort bestehenden Gruppen kann man zwei der hier vorhandenen anreihen und zwar die Corydalin- zur Morphingruppe, die Bulbocapnin- zur Kodeingruppe, während die Corycavamingruppe dort kein Analogon besitzt.

In praktischer Richtung dürfte von den hier untersuchten Körpern nur das Bulbocapnin in Betracht kommen, wie schon oben auseinandergesetzt ist. Ob es auch zur Verwendung am Menschen sich eignet, müßten dementsprechende Versuche zeigen; es wäre möglich, daß es bei motorischen Erregungszuständen sich als brauchbar erweisen würde. Darauf deutet gewissermaßen die in der Einleitung erwähnte Bemerkung des Camerarius: die Corydaliswurzel hätte man bei dem Zittern der Glieder angewandt.

Literatur.

1. Geiger, Pharmacopoea universalis. Heidelberg 1835.
2. Ziegenbein, Archiv d. Pharmazie. Bd. 234. 1896.
3. Gadamer, ebenda. Bd. 240. 1902.
4. Derselbe, ebenda. (Fortsetzung.)
5. Bruns, Inaug.-Diss. Marburg 1903.
6. Mode, Inaug.-Diss. Berlin 1892.

7. H. Meyer, Archiv f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XXIX. 1892.
8. Witkowski, ebenda. Bd. VII. 1877.
9. Nitschmann, Pflügers Archiv. Bd. XXXV. 1885.
10. Rothberger, Pflügers Archiv. Bd. LXXXVII. 1901.
11. Engelmann, Arch. f. Anat. u. Physiol. Physiol. Abt. 1900.
12. Gaskell, Philosoph. Transact. London 1882. Vol. III.
13. Harnack u. Witkowski, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XI. 1879.
14. Alcock u. H. Meyer, Arch. f. Anat. u. Physiol. Physiol. Abt. 1903.
15. Engelmann, Pflügers Archiv. Bd. LII. 1892.
16. Derselbe, ebenda. Bd. LXV. 1897.
17. Hürthle, ebenda. LV. 1894.
18. Tigerstädt, Lehrbuch der Physiologie des Kreislaufes. Leipzig 1893.
19. Langendorff, Ergebnisse der Physiologie. 1902.
20. Engelmann, Pflügers Archiv. Bd. LXI. 1895.
21. Muskens, ebenda. Bd. LXVI. 1897.
22. Gies, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. XII. 1880.
23. Baglioni, Arbeiten aus dem physiol. Institut der Universität Jena. 1900.
24. Heubel, Pflügers Archiv. IX. 1874.
25. Verworn, ebenda. Bd. LXV. 1897.
26. Barnes, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XLVI. 1901.
27. Gottlieb, ebenda. Bd. XXX. 1892.
28. Böhm, ebenda. Bd. V. 1876.
29. Engelmann, Pflügers Archiv. Bd. LVI. 1894.
30. Fränkel, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XLIX. 1903.
31. Goltz, Pflügers Archiv. Bd. XIII. 1876, XIV. 1877, XX. 1879, XXVI. 1881, XXXIV. 1884, XLII. 1888, LI. 1892.

X.

Aus dem Institut für medizinische Chemie und Pharmakologie der Universität Bern.

Beiträge zur Pharmakologie des Schwefels.

Von
A. Heffter.

Von verschiedenen Forschern ist übereinstimmend festgestellt worden, daß nach Aufnahme von Schwefel in den Magen die Schwefelsäuremenge des Harns vermehrt wird. Hierdurch ist unzweifelhaft bewiesen, daß wenigstens ein Teil des eingeführten Schwefels resorbiert wird. Jedoch sind wir über die Veränderungen, die der Schwefel erleidet, um in eine resorbierbare Verbindung überzugehen, noch nicht genau unterrichtet. Bisher existieren zwei Hypothesen über diese Frage.

Die eine, die in den meisten pharmakologischen Lehrbüchern Aufnahme gefunden hat, ist von Buchheim und Krause (1) aufgestellt worden. Ersterer (2) äußert sich darüber wie folgt: „Am wahrscheinlichsten ist die Annahme, daß sich im Darmkanal ein alkalisches Schwefelmetall bilde. Die Kolikschmerzen und das Kollern im Leibe sprechen dafür, daß dies schon im Dünndarm geschehe, obgleich vorzugsweise die im unteren Teil des Dickdarms vor sich gehenden Prozesse zur Bildung einer solchen Verbindung geeignet erscheinen ... Immer enthält beim Schwefelgebrauch das Intestinalgas ziemlich viel Schwefelwasserstoff, was sich aus der Einwirkung der im Darmkanal befindlichen Kohlensäure auf das gebildete Schwefelmetall erklärt." Danach schien Buchheim anzunehmen, daß im Dünndarm sich aus dem Alkali der Sekrete, die sich in den Darm ergießen, Schwefelalkali bildet, das dann in unteren Darmabschnitten durch Kohlensäure wieder zersetzt wird.

Wie verhalten sich die Alkalikarbonate gegen Schwefel? Wenn man eine ½ proz. Sodalösung mit Schwefel bei 40° digeriert, so entstehen kleine Mengen von Schwefelalkali, wie sich durch die Nitroprussidreaktion oder durch Einleiten eines Kohlensäurestroms zeigen

läßt. Im letzteren Falle schwärzt das austretende Gas ein vorgelegtes Bleipapier. Wird der gleiche Versuch mit einer Natriumkarbonatlösung, die frei von Karbonat ist, angestellt, so treibt weder ein Kohlensäurestrom H_2S aus, noch färbt sich die Lösung mit Nitroprussidnatrium. Diese Versuche lehren uns, daß zwar Alkalikarbonat, nicht aber Bikarbonat Schwefel unter Bildung von Hydrosulfid auflösen kann.

Demnach kann sich im Darm nur dann Schwefelalkali bilden, wenn sich dort Alkalikarbonat findet und wir müssen fragen, ob das der Fall ist. Durch die Untersuchungen von Macfadyen, Nencki und Sieber (3) wissen wir, daß der Inhalt des menschlichen Dünndarms unverändert sauer reagiert und daher können wir im Dünndarminhalt kein Alkalikarbonat voraussetzen. Die Darmmukosa der Versuchsperson reagierte freilich immer alkalisch, so daß man trotz des sauren Darminhalts bei Kontakt des Schwefels mit der Schleimhaut eine Bildung von Schwefelalkali annehmen könnte. Indessen ist es unwahrscheinlich, daß der sezernierte Darmsaft Karbonat und nicht vielmehr Bikarbonat enthält. Infolge der Neutralisation des sauren Chymus durch das Pankreassekret und den Darmsaft werden im Dünndarm erhebliche Mengen von Kohlensäure frei, ebenso durch die Wirkung der aus den Kohlehydraten der Nahrung sich bildenden Säuren (Essig-, Milch- und Bernsteinsäure). Hierzu kommt noch die von den Gärungserregern gebildete Kohlensäure, so daß aller Wahrscheinlichkeit nach ein hoher Kohlensäuredruck im Dünndarm vorhanden sein muß. Diese Voraussetzung wird durch die vorliegenden Analysen der Dünndarmgase bestätigt. Im Ileum eines Hingerichteten fand Tappeiner (4) 28,4 Proz. Kohlensäure und Planer (5) im Hundedünndarm bei verschiedener Fütterung 38—47 Proz. Bei diesem hohen Partiardruck wird das Alkalikarbonat fast quantitativ in Bikarbonat umgewandelt, von dem wir wissen, daß es auf Schwefel nicht einwirkt. Im Dickdarm erlangt der Inhalt eine alkalische Reaktion, aber die Bildung von Schwefelalkali ist deswegen noch nicht wahrscheinlich. Durch die infolge der alkalischen Reaktion gesteigerte Tätigkeit der Mikroorganismen ist der Kohlensäuregehalt noch wesentlich höher als im Dünndarm, wie die Analysen Tappeiners und Planers zeigen: 91,9 Proz. CO_2 beim Menschen und 65,1—98,7 Proz. beim Hunde. Auch hier ist also die Existenz von Alkalikarbonat unmöglich. Da die Kohlensäure durch die Gewebe der Darmwand nach den Orten niederen Partardruckes diffundiert, so wird bereits in den sezernierenden Apparaten das Alkali des Darmsaftes in Bikarbonat übergeführt werden.

Die vorstehende Betrachtung zeigt, daß sowohl im Dünndarm wie im Dickdarm die Anwesenheit von Alkalikarbonat sehr unwahrscheinlich ist. Bikarbonat reagiert nicht mit Schwefel und die Buchheim-Krausesche Hypothese ist daher sehr wenig plausibel.

Der zweite Versuch einer Erklärung der Schwefelresorption im Darmkanal stammt von Regensburger (6). Danach soll der Schwefel in Berührung mit sich zersetzenden Eiweißkörpern und Alkali in H_2S und Schwefelalkali übergehen. Die Fähigkeit, aus Schwefel H_2S zu bilden, ist nach den Untersuchungen von Rubner und Balistreri (7) eine unter den Spaltpilzen sehr verbreitete Eigenschaft. Ob es der von den Bakterien produzierte Wasserstoff ist, der zur Bildung von H_2S Veranlassung gibt, eine Ansicht, die ich (7b) bereits früher ausgesprochen habe, oder ob die Ursache ein Bestanteil der Leibessubstanz der Pilze ist, die mit Schwefel direkt reagiert, kann hier unerörtert bleiben. Jedenfalls bestehen gegen die Ansicht, daß durch die im Darm vegetierenden Mikroorganismen ein Teil des eingeführten Schwefels in H_2S umgewandelt wird, keine Bedenken. In wieweit der so entstandene H_2S in Schwefelalkali umgewandelt wird, hängt natürlich von dem Verhältnis der Tension der Kohlensäure und des H_2S in den Darmgasen ab. Für die Resorption ist diese Frage übrigens ohne Bedeutung, da der H_2S direkt ins Blut diffundieren kann. Sein Absorptionskoeffizient ist bekanntlich sehr hoch. Auch für die Abführwirkung ist die Entstehung von Schwefelalkali wohl nicht erforderlich, da Bokai (8) gezeigt hat, daß das Gas selbst heftige Darmbewegungen erzeugen kann.

Indessen ist die Überführung von Schwefel in H_2S im Darm nicht allein auf die Tätigkeit der dort vorhandenen Bakterien beschränkt, sondern unserem Organismus selbst stehen Mittel zur Verfügung, diese Umwandlung auszuführen. An anderer Stelle[1]) habe ich in Gemeinschaft mit Dr. Max Hausmann gezeigt, daß eine Anzahl tierischer Organe bei Ausschluß bakterieller Tätigkeit die Fähigkeit besitzt, aus zugefügtem Schwefel H_2S zu bilden. Dieser Vorgang ist nicht abhängig von irgendwelchen Lebens- oder Fermentprozessen, sondern eine durch gewisse Eiweißkörper bewirkte Reaktion. Bezüglich der experimentellen Begründung und des Versuchs einer Erklärung der merkwürdigen Erscheinung sei auf jene Abhandlung verwiesen. Im folgenden sollen nur einige

---

1) In einer in Bd. V der „Beiträge zur chemischen Physiologie und Pathologie" erscheinenden Arbeit.

Versuche mitgeteilt werden, die speziell für die Pharmakologie des Schwefels von Interesse sind.

Unter den Organen des Tierkörpers, die die Fähigkeit besitzen Schwefel in H_2S überzuführen, zeichnet sich besonders die Darmschleimhaut aus. Ich habe wiederholt folgenden Versuch angestellt. Vom Dünndarm eines eben geschlachteten Hundes wird die Mukosa mit einem Uhrglas abgeschabt und in 2 proz. Fluornatriumlösung oder Toluolwasser mit Schwefelblumen zusammengerieben. Diese Mischung, in ein mit einem Bleiazetatpapier versehenes Kölbchen gebracht, gibt in 15—20 Minuten eine deutliche H_2S-Entwicklung, die mehrere Stunden andauert. Die Reaktion ist für diesen Vorgang nicht von Bedeutung; sowohl bei schwach alkalischer, wie bei schwach saurer Reaktion wird H_2S gebildet. Sehr stark alkalische oder saure Reaktion hebt die H_2S-Bildung auf. Dagegen wird sie durch Kochen nicht vernichtet. Trägt man die abgeschabte Mukosa in siedendes Wasser ein und läßt sie 15 Minuten lang sieden, so geben nach dem Erkalten sowohl die Gewebsstücke als auch die abfiltrierte Flüssigkeit nach Zusatz von Schwefel H_2S. Das Filtrat enthält, wie die Reaktionen zeigen, noch Eiweiß. Nachdem durch erneutes Erhitzen unter Zusatz von wenig Essigsäure das gelöste Eiweiß entfernt ist, verhält sich das Filtrat gegen Schwefel negativ. Demnach ist ein eiweißartiger Bestandteil des Gewebes an der H_2S-Bildung beteiligt.

Der Einwand, daß dieser durch Schleimhautfetzen bewirkte Vorgang im unverletzten Darm nicht stattzufinden brauche, wird durch folgenden Versuch widerlegt. Einem Hunde wird direkt nach dem Tode ein 20 ccm langes Stück des Ileum entnommen, mehrmals mit warmer 0,8 proz. Kochsalzlösung durchspült und dann mit einer 1 proz. Fluornatriumlösung, die feinverteilten Schwefel suspendiert enthält, angefüllt. Das an beiden Enden verschlossene Darmstück wird bei 37° in einer großen feuchten Kammer, in der sich ein Bleipapierstreifen befindet, aufgehängt. Nach 2 Stunden ist das Papier gebräunt, nach 4 Stunden tiefschwarz.

Diese Versuche zeigen, daß die Darmschleimhaut Substanzen enthält, die in Berührung mit Schwefel H_2S bilden, unabhängig von der Anwesenheit von Alkalikarbonat im Darm. Es ist klar, daß die H_2S-Bildung um so stärker und schneller eintreten muß, je inniger die Berührung zwischen den reduzierenden Bestandteilen der Darmschleimhaut und dem Schwefel ist. Wir wissen schon längst, daß bei Einfuhr von präzipitiertem, also sehr fein verteiltem Schwefel größere Mengen resorbiert werden, als bei Anwendung von Schwefel-

blumen. Sehr intensiv ist augenscheinlich die Bildung von H_2S in den Versuchen von H. Schulz (9) gewesen. Es kamen durch mehrwöchentliche Darreichung sehr kleiner Mengen (2,5—7 mg) Schwefel in Form der alkoholischen Lösung (Tinctura sulfuris) Wirkungen zustande, wie sie nach Anwendung viel größerer Mengen mit Zucker verriebenen Schwefels nicht beobachtet wurden. Bei der Verdünnung von Schwefeltinktur mit Wasser scheidet sich der Schwefel sehr langsam in höchst feiner Verteilung ab und es ist nicht unwahrscheinlich, daß ein Teil davon wenigstens einige Zeit lang in kolloidaler Form gelöst bleibt, wie das kürzlich bei der Zerlegung der Thiosulfate durch Mineralsäuren beobachtet worden ist. Hierdurch wird die Reaktion zwischen Schwefel und Darmschleimhaut offenbar sehr begünstigt, denn es läßt sich zeigen, daß durch Zusatz einer kleinen Menge Schwefeltinktur zu einer aus Darmschleimhaut und Wasser bestehenden Mischung die H_2S-Bildung viel rascher und stärker einsetzt, als bei Anwendung von pulverigem Schwefel.

Nach übereinstimmenden Angaben verhält sich der Schwefel im Magen indifferent und wird nicht verändert. In der Tat zeigten meine Versuche, daß die Schleimhaut des Hundemagens sich gegen Schwefel ganz negativ verhält, mag die Reaktion der Mischung schwach oder sauer sein. Auch bei 20stündiger Einwirkung wurden keine nachweisbaren Spuren von H_2S gebildet. Bei der Anstellung dieser Versuche muß darauf geachtet werden, daß nur Mukosa und nicht etwa auch Teile der Muskelschicht abgeschabt werden, da die Muskelsubstanz auf Schwefel wirksam ist. Diese Versuche lehren, daß das bekannte Ausbleiben der H_2S-Bildung im Magen nicht durch die saure Reaktion des Magensaftes, sondern dadurch verursacht wird, daß die Schleimhaut die H_2S-bildende Substanz nicht enthält, die sich in der Darmmukosa vorfindet.

Die Beobachtung, daß Blutkörperchen, Leber, Muskeln usw. mit Schwefel versetzt H_2S bilden, legte den Gedanken nahe, nachzusehen, ob dieser Prozeß auch im lebenden Organismus stattfinde. In diesem Falle mußte es möglich sein, durch Einführung von feinverteiltem Schwefel in die Blutbahn eine H_2S-Vergiftung zu erzeugen.

Die bei diesen Versuchen benutzte, stets frisch bereitete Injektionsflüssigkeit wurde so hergestellt, daß ich Sulfur. präcipitatum, in dem H_2S nicht nachgewiesen werden konnte, mit 0,8 proz. Kochsalzlösung im Verhältnis 5 : 100 innig verrieb und durch feines Leinen kolierte. Unmittelbar vor jeder Injektion wurde durch gründliches Umschütteln eine möglichst gleichmäßige Verteilung bewirkt. Von drei ange-

stellten Versuchen ist der eine mißlungen, da das Kaninchen bei der zweiten Injektion unter plötzlichem Respirationsstillstand zugrunde ging. Die Sektion ergab ausgedehnte Verkäsungen der Lungen mit desquamativer Pneumonie. Die beiden anderen Versuche hatten nachstehenden Verlauf.

I. Versuch.

Kaninchen, 2150 g. Tracheotomie. Die Trachealkanüle ist mit einem weiten kurzen Glasrohr verbunden, in dem sich ein Bleiazetatpapier befindet. Injektionskanüle in der V. jug. dext. Das Papier bleibt während 20 Minuten langer Beobachtung unverändert.

10 h. 5 ccm Schwefelmixtur injiziert.

10 h. 08 m. 4 ccm Schwefelmixtur injiziert.

10 h. 12 m. 4 ccm Schwefelmixtur injiziert. Das Bleipapier ist schwach gebräunt und wird durch ein neues ersetzt, das sich binnen 1 Stunde stark dunkel färbt.

11 h. Pupillen verengert. Dyspnoe.

11 h. 10 m. Dyspnoe sehr stark.

11 h. 30 m. Langsamer Puls. Krämpfe.

11 h. 35 m. In der Trachealkanüle steigt schaumige Flüssigkeit empor. Exitus.

5 ccm der Schwefelmixtur enthielten 0,052 Schwefel, es waren also annähernd 0,676 g Schwefel eingeführt worden.

II. Versuch.

Kaninchen, 2740 g. Versuchsanordnung wie oben.

9 h. 11 m. 4 ccm Schwefelmixtur. Respiration 56.

9 h. 26 m. 5 ccm Schwefelmixtur. Leichte Bräunung des Bleipapiers.

9 h. 40 m. 4 ccm Schwefelmixtur. Respiration 60.

10 h. 30 m. Das Papier ist dunkelbraun. Respiration 75.

11 h. Pupillen verengert. Respiration 128.

11 h. 30 m. Respiration 192.

11 h. 40 m. Krämpfe. Die Trachealkanüle füllt sich mit schaumiger Flüssigkeit. Exitus.

Die Schwefelmixtur enthält in 5 ccm 0,034 Schwefel, also sind ungefähr 0,442 g injiziert worden.

Die sofort nach dem Tode vorgenommene Sektion ergab in beiden Versuchen den gleichen Befund. Beim Eröffnen der Körperhöhlen kein H_2S-Geruch bemerkbar. Blut flüssig und dunkel, zeigt kein Sulfhämoglobinspektrum, sondern die Streifen des Oxyhämoglobins. Durch Bleipapier war kein H_2S im Blute nachweisbar. Organe blutreich. Lungenödem.

Von den Organen sind Lunge und Leber mikroskopisch untersucht worden, wofür ich Herrn Professor Langhans zu bestem Danke verpflichtet bin.

Kaninchen I. Leber und Lungen in Spiritus fixiert. Lungen: In den peripheren Partien die Alveolen hier und da mit einer homogenen

stark eosinroten Masse angefüllt. Die auffälligste Veränderung zeigen manche Gefäße, die teils mit einem breiten, ganz hellen ungefärbten Hof, teils mit einem eosinroten Saum umgeben sind. Die äußersten Adventitiazellen und Fasern viefach abgehoben und unregelmäßig in dem perivaskulären Raum zerstreut. In den eosinroten Partien sieht man vielfach ein Netz von feineren und gröberen zum Teil etwas gekörnten Fibrinfasern; nirgends multinukleäre Leukozyten. Im Lumen der Blutgefäße teils normale, teils ausgelaugte, hier und da zu einem kleinen Klümpchen zusammengeflossene rote Blutkörperchen. In einigen Alveolen in der Nachbarschaft von Gefäßen ist ebenfalls ein feines Fibrinnetz erkennbar. In der Lunge liegt ein starkes Ödem vor, mit teilweiser Gerinnung der transsudierten Flüssigkeit. Leber: Über die Leber zerstreut, namentlich in den peripheren Partien, teils ziemlich scharf abgesetzte, teils größere unscharf begrenzte Herde von rötlich brauner Farbe. Die Blutkapillaren in diesen Bezirken mit einer rötlich braunen Masse angefüllt (agglutinierte rote Blutkörperchen). In manchen Gefäßen außer diesen Massen, teilweise mit ihnen in Verbindung stehend, Büschel von feinsten, fast farblosen Kristallen, meist in Form feinster, an den Enden zugespitzter, etwas gebogener Fasern und Nadeln. Die roten Blutkörperchen meistens ausgelaugt. Die Kristalle bleiben völlig unverändert, wenn man die Schnitte stundenlang in Wasser, absolutem Alkohol, Ätheralkohol, Xylol, Schwefelkohlenstoff liegen läßt.

Kaninchen II. Leber und Lungen in Spiritus, Formol und Sublimat fixiert. Lungen: In manchen Alveolen reichlich homogene oder feingekörnte eosinrote Massen. Befund im allgemeinen wie oben, nur weniger ausgeprägte Gerinnung der transsudierten Flüssigkeit. Leber: Außer einigen Coccidienherden ohne Veränderung. In den mit Sublimat fixierten Stücken im Bereich mancher V. hepat. in den Leukozyten kleine schwarze Körner; hier und da in der Umgebung der V. hepat. im Lebergewebe stärkere Anhäufung von braunem Pigment. Nirgends Kristalle wie bei Kaninchen I.

Diese Versuche zeigen, daß der in die Blutbahn injizierte Schwefel zur Bildung von H_2S geführt hat. Das beweist das in beiden Fällen gleichmäßig beobachtete Auftreten von H_2S in der Exspirationsluft. Ferner kann es wohl kaum einem Zweifel unterliegen, daß der Tod der Versuchstiere durch H_2S herbeigeführt worden ist. Dafür spricht vor allem das in beiden Versuchen aufgetretene Lungenödem. K. B. Lehmann (10) und E. Meyer (11) haben übereinstimmend angegeben, daß bei langsam verlaufenden Vergiftungen durch H_2S-Einatmung Lungenödem ein regelmäßiger Befund ist. Im Blute konnte H_2S allerdings nicht nachgewiesen werden. Indessen darf uns das nicht wundern, denn die Vergiftung verläuft bei den kleinen im Organismus entstehenden Mengen sehr langsam, und wir wissen aus E. Meyers Versuchen, daß dann die Aussicht, H_2S im Blute aufzufinden, sehr gering ist.

Unter den bei der mikroskopischen Untersuchung der Organe

gefundenen Veränderungen sind am auffallendsten die Kristalldrusen in den Lebergefäßen. Daß es sich hierbei um Schwefelkristalle handelt, ist ausgeschlossen, einmal wegen der Unlöslichkeit der Kristalle in Schwefelkohlenstoff und dann, weil der injizierte Schwefel durchweg amorph war und unter dem Mikroskop in Form feinster, gleichmäßig runder Körnchen erschien. Tyrosinkristalle bieten ein anderes Aussehen, als die vorliegenden Bilder, die der gebogenen Form der Kristalle wegen eher an Fettkristalle erinnern, wogegen aber die Unlöslichkeit in Ätheralkohol und Schwefelkohlenstoff entschieden spricht. Da die Kristallgebilde in Versuch II nicht auftraten, so ist es vorläufig noch fraglich, ob sie zu dem injizierten Schwefel oder dem daraus gebildeten H_2S in irgendwelcher Beziehung stehen.

Die in den mit Sublimat gehärteten Leberstückchen des II. Versuches beobachteten schwarzen Körnchen in den Leukozyten sind wahrscheinlich als Quecksilbersulfid anzusprechen, denn sie wurden in den nach anderen Methoden fixierten Schnitten nicht gefunden.

Die Hauptergebnisse der vorstehenden Arbeit lassen sich in folgenden Sätzen zusammenfassen:

1. Die experimentell nicht bewiesene Buchheim-Krausesche Hypothese der Schwefelresorption kann im Hinblick auf die Vorgänge und Gasdruckverhältnisse im Darmkanal nicht aufrecht erhalten werden.

2. Die Umwandlung des in den Darm eingeführten Schwefels in H_2S, also in eine resorbierbare Verbindung, wird durch einen eiweißartigen Bestandteil der Darmschleimhaut bewirkt, der durch Kochen nicht unwirksam wird. Die Magenschleimhaut enthält diesen Bestandteil nicht.

3. In die Blutbahn gebrachter Schwefel wird zum Teil in H_2S verwandelt und wirkt auf diese Weise giftig. Die Umwandlung geschieht durch gewisse, in den Blutzellen und verschiedenen Organen vorhandene, leicht oxydable Eiweißkörper.

Literatur.

1. A. Krause, Med. Dissertation. Dorpat 1853.
2. Buchheim, Lehrbuch der Arzneimittellehre. S. 95. 1865.
3. Macfadyen, Nencki und Sieber, dieses Archiv. Bd. XXVIII. 311. 1891.
4. Tappeiner, zit. bei Bunge, Lehrb. d. phys. u. path. Chem. 3. Aufl. S. 285.
5. Planer, zit. bei Gorup-Besanez, Lehrb. d. physiol. Chemie. 4. Aufl. S. 538.
6. Regensburger, Zeitschr. f. Biol. XII. 479. 1876.
7. Rubner u. Balistreri, Archiv f. Hygiene. XVI. 10 u. 78. 1893.
7b. Heffter, Arch. f. d. ges. Physiol. XXXVIII. 502. 1886.
8. Bokai, dieses Archiv. XXIII. 209. 1887.
9. H. Schulz, Studien über die Pharmakodynamik des Schwefels. Greifswald 1896. S. 68.
10. K. B. Lehmann, Archiv f. Hygiene. XIV. 135. 1892.
11. Erich Meyer, dieses Archiv. Bd. XLI. 325. 1898.

XI.

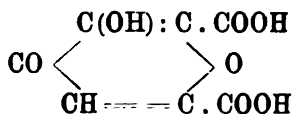
Aus dem Institut für medizinische Chemie und Pharmakologie der Universität Bern.

Über das Verhalten der Mekonsäure, Komensäure und Komenaminsäure im tierischen Organismus.

Von

Dr. med. Anna Tuschnow-Philippoff.

Nachstehend soll kurz über einige Versuche berichtet werden, die ich über das Verhalten einiger Derivate des γ-Pyrons angestellt habe. Von Abkömmlingen dieses Körpers sind am leichtesten zugänglich die Chelidonsäure (Pyrondikarbonsäure) und die Mekonsäure. Letztere, die als Bestandteil des Opiums für die praktische Medizin, besonders für die Toxikologie, von Interesse ist, habe ich zu meinen Versuchen gewählt. Ihre Konstitution als Oxypyrondikarbonsäure wird durch die Formel



versinnlicht.

Die zu den Versuchen dienende Säure stammte aus der Morphinfabrik von T. und H. Smith in Edinburgh. Da sie noch bräunlich gefärbt war, wurde sie in das Ammoniumsalz verwandelt und dieses durch mehrfaches Umkristallisieren gereinigt. Durch Zersetzen des Salzes mit Salzsäure erhielt ich die reine Säure. Nach den Angaben der Lehrbücher kristallisiert die Mekonsäure in glimmerähnlichen Schuppen oder rhombischen Prismen mit 3 Mol. Kristallwasser. Nach meinen Beobachtungen kann sie auch in sehr kleinen Prismen mit 1 Mol. Kristallwasser erhalten werden, wenn sie sich aus sehr konzentrierten Lösungen ausscheidet.

Kristallwasserbestimmung:

Substanz	Wasserverlust bei 120°	Prozente H_2O Gefunden	Prozente H_2O Berechnet für
0,4410	0,0359	8,14	$C_7H_4O_7 + H_2O$
0,6183	0,0494	7,98	8,16

Beim Umkristallisieren aus großen Mengen Wasser oder Zersetzen verdünnter Ammonsalzlösungen mit Salzsäure wurde die Säure in großen glänzenden Kristallen mit 3 Mol. Kristallwasser erhalten.

Mit Eisenchlorid färben sich die Lösungen der Mekonsäure und ihrer Salze tief rot. Diese Reaktion ist sehr empfindlich und tritt noch bei Lösungen von 1:10000 ein. Um sich vor Verwechslungen mit Essigsäure und Rhodanwasserstoffsäure zu schützen, die ebenfalls mit Eisenchlorid rote Färbungen geben, muß man beachten, daß die Essigsäurereaktion beim Erhitzen oder bei Salzsäurezusatz verschwindet, und daß die Rhodanfärbung beim Schütteln mit Äther in diesen übergeht. Die Reaktion der Mekonsäure bleibt beim Erhitzen und beim Versetzen mit Salzsäure bestehen und färbt den Äther nicht rot[1]).

Um das Verhalten im Tierkörper zu studieren, wurde die Säure in Form des Natriumsalzes an 3 Kaninchen und 1 Hund verfüttert. Die 3 Kaninchen erhielten in Tagesdosen von 2 g im ganzen 99 g Mekonsäure. Der Hund im Laufe von 2 Tagen 6 g, teils mit der Schlundsonde, teils mit dem Futter.

Der von den Versuchstieren entleerte Harn gab mit Eisenchlorid nur sehr schwache Reaktion auf Mekonsäure, so daß die Hoffnung, ein Umwandlungsprodukt oder die unveränderte Substanz wiederzufinden, von vornherein gering erschien. In der Tat konnte weder durch Ausschütteln mit Äther, noch auf dem Wege der Bleifällung etwas Faßbares isoliert werden. Der die Eisenreaktion gebende Körper ging in den durch Bleiazetat erzeugten Niederschlag über, doch konnte nach dem Zerlegen mit H_2S nichts Kristallinisches erhalten werden. Da die Mekonsäure durch Bleiazetat gefüllt wird, so ist zu vermuten, daß die Eisenchloridreaktion durch eine kleine Menge unveränderter Säure bewirkt wurde. Es konnte daran gedacht werden, daß die Mekonsäure unresorbiert den Darm passiert hätte, aber bei der Untersuchung der Fäzes zeigte sich, daß in ihnen keine durch die Eisenchloridreaktion nachweisbare Mengen von Mekonsäure enthalten waren. Es hat also Resorption stattgefunden, und wir müssen annehmen, daß die eingeführte Mekon-

1) Dragendorff, Ermittlung von Giften. 3. Aufl. S. 545.

säure bis auf einen kleinen Rest verbrannt worden ist. Es sei hierzu bemerkt, daß der Harn des Versuchshundes deutlich alkalisch reagierte und auf Salzsäurezusatz Kohlensäure entwickelte.

Schließlich ist noch ein Versuch über das Verhalten der Mekonsäure im menschlichen Organismus angestellt worden, hauptsächlich um festzustellen, ob nach der Einnahme etwa eine Vermehrung der Ätherschwefelsäuren des Harns stattfinde.

I. Normalversuch. Harnmenge 550 ccm in 24 Stunden.

a) 50 ccm lieferten 0,1820 Gesamtschwefelsäure,
b) 50 ccm lieferten 0,0107 gebundene Schwefelsäure.

Der Tagesharn enthielt also 2,002 Gesamtschwefelsäure und 0,118 gebundene Schwefelsäure.

Das Verhältnis a : b = 16,96.

II. Versuch nach Einnahme von 3,0 Mekonsäure als Na - Salz. 725 ccm Harn in 24 Stunden. Eisenchloridreaktion negativ.

a) 50 ccm lieferten 0,1597 Gesamtschwefelsäure,
b) 50 ccm lieferten 0,0082 gebundene Schwefelsäure.

Der Tagesharn enthielt also 2,316 Gesamtschwefelsäure und 0,119 gebundene Schwefelsäure.

Das Verhältnis a : b = 19,38.

Dieser Versuch zeigt, daß eine Vermehrung der Ätherschwefelsäure nicht stattgefunden hat. Aus dem völligen Fehlen der Eisenchloridfärbung im Harn ist zu schließen, daß auch im menschlichen Organismus die Mekonsäure sehr leicht oxydiert wird.

Über die pharmakologische Wirkung der Mekonsäure liegen eine Reihe älterer Versuche an Menschen und Tieren vor, die sich bei Husemann (Pflanzenstoffe, 1. Aufl., S. 781) aufgeführt finden. Sie wurde teils als wirkungslos bezeichnet, teils schrieb man ihr eine geringe narkotische Wirkung zu. Ich habe bei meinen Tierversuchen von einer spezifischen Wirkung nichts beobachten können. Der Hund bekam nach 6 g Natriumsalz dünne Stühle. Ein Kaninchen, das innerhalb von 25 Tagen 52 g Natriummekonat erhielt, bekam ebenfalls am 14. Tage Diarrhöe, magerte stark ab und starb am 25. Tage. Die Sektion ergab starke Hyperämie und kleine Blutungen im mittleren und unteren Teile des Dünndarms. Diese Erscheinungen lassen sich wohl einfach als Salzwirkungen deuten.

Komensäure.

Durch mehrstündiges Kochen der Mekonsäure mit konzentrierter Salzsäure geht sie unter Kohlensäureabspaltung in Komensäure über. Diese ist als Oxypyronmonocarbonsäure aufzufassen. Zur Reinigung

der Säure wurde das Ammoniumsalz dargestellt, mehrmals umkristallisiert und mit Salzsäure zerlegt. Die Komensäure ist in Äther wenig löslich, etwas besser in Alkohol und heißem Wasser. Die Lösungen der Säure und ihrer Salze geben mit Eisenchlorid die gleiche Reaktion, wie die Mekonsäure.

Da die Ausbeute an reiner Säure gering war, habe ich nur 8 g als Natriumsalz einem Hunde verfüttern können. Der innerhalb der 2 Versuchstage entleerte Harn gab schwache Eisenchloridreaktion, die weder auf Essigsäure noch auf Sulfocyansäure zu beziehen war. Bei der Untersuchung des Harns nach den üblichen Methoden konnte weder Komensäure noch ein Umwandlungsprodukt isoliert werden. Daraus, daß die mit Eisenchlorid sich färbende Substanz nur schwierig vom Äther beim Schütteln aufgenommen wurde, läßt sich mit Wahrscheinlichkeit entnehmen, daß es sich um kleine Spuren von Komensäure handelte, die der Zerstörung im Organismus entgangen waren.

Bromkomensäure.

Um einen Versuch mit einer substituierten Komensäure vorzunehmen, stellte ich nach dem Verfahren von How [1]) durch Behandeln der Mekonsäure mit Brom die Bromkomensäure dar. Sie wurde in schönen glänzenden Prismen von schwach gelblicher Farbe erhalten, leicht löslich in Alkohol, schwer in Wasser. Nach How kristallisiert sie mit $1^1/_2$ Mol. Kristallwasser und ich habe zur Kontrolle der Reinheit zwei Bestimmungen des Kristallwassers vorgenommen.

1. 0,5809 verloren bei 105° 0,0619 H_2O
2. 0,7310 „ „ „ 0,0768 „

Berechnet für $C_6H_3O_5\,Br + 1^1/_2\,H_2O$
10,31 Proz. H_2O.

Gefunden:
1. 10,60 Proz. H_2O
2. 10,50 „ „

Mit Eisenchlorid gibt die Säure die gleiche Reaktion wie die Mekonsäure und die Komensäure.

20 g der Säure wurden als Na-Salz innerhalb von 10 Tagen an ein Kaninchen verfüttert. Der gesammelte Harn gab mit Eisenchlorid nur schwache Rotfärbung. Bromkomensäure oder ein Umwandlungsprodukt derselben konnten nicht aufgefunden werden, dagegen ließen sich im Harn reichliche Mengen von Bromwasserstoffsäure nach-

1) Ann. d. Chem. u. Pharmakol. 83, 354.

weisen. Die Bromkomensäure verhält sich also der Mekonsäure und Komensäure ganz analog und wird zum größten Teil unter Bromabspaltung zerstört.

Komenaminsäure.

Nach How[1]) entsteht durch mehrtägiges Kochen der Komensäure mit überschüssigem Ammoniak das Ammonsalz der Komenaminsäure. Bei dieser Reaktion wird das O-Atom des Pyronkernes durch ein N-Atom ersetzt. An Stelle des Ketonsauerstoffs tritt eine Hydroxylgruppe.



$$C_5H_2(OH)O_2 . CO_2H + NH_3 = C_5H_2(OH)_2N . CO_2H + H_2O.$$

Die Komenaminsäure ist also kein Pyronderivat, sondern ein Derivat des Pyridins und zwar eine Dioxypikolinsäure.

Die nach dem oben erwähnten Verfahren hergestellte Säure zeigte die von How angegebenen Eigenschaften. Zur Kontrolle der Reinheit der mit 2 Mol. Kristallwasser in glänzenden Täfelchen kristallisierenden Säure wurde eine Kristallwasserbestimmung ausgeführt

0,1972 verloren bei 100° 0,0367 H_2O.

Berechnet für $C_6H_5O_4N + H_2O$: 18,84 Proz. H_2O.

Gefunden: 18,61 Proz. H_2O.

In heißem Wasser und Alkohol ist die Säure schwer löslich, leicht in Alkalien und Mineralsäuren, unlöslich in Äther. Ihre Lösungen und die ihrer Salze geben mit Ferrisalzen eine violette Färbung. In den Lösungen der Alkalisalze entstehen durch Blei- oder Kupferazetat amorphe Niederschläge, die in Wasser unlöslich sind.

Zunächst wurden an ein Kaninchen 10 g Komenaminsäure als Natriumsalz im Laufe von 6 Tagen verfüttert. Irgendwelche Wirkungen wurden nicht beobachtet. Der gesammelte Harn enthielt weder Eiweiß noch Kupferoxyd reduzierende Substanzen und gab keine Färbung mit Eisenchlorid. Nach dem Eindampfen wurde der Rückstand mit Alkohol extrahiert. Aus diesem Extrakt, das sich mit Eisenchlorid nicht färbte, konnte nur Hippursäure isoliert werden. Der in Alkohol unlösliche Rückstand gab mit Ferrisalzen deutliche Violettfärbung, so daß man hier Komenaminsäure oder ein Derivat derselben vermuten konnte. Die Salzmasse wurde mit heißem schwefelsaurem Wasser ausgezogen, vom Kalziumsulfat abfiltriert und die erhaltene Lösung mit Natriumazetat und Kupferazetat gefällt. Der

---

1) Ann. d. Chem. u. Pharmakol. 80, 91.

Niederschlag wurde mit H_2S zerlegt. Aus dem vom Schwefelkupfer getrennten Filtrat wurden Kristalle erhalten, die im Habitus und in der Löslichkeit mit Komenaminsäure übereinstimmten und mit Eisenchlorid starke Violettfärbung gaben. Zur Analyse war die erhaltene Menge unzureichend. Aus den während des Versuches entleerten Fäzes konnte durch Auskochen mit verdünnter Salzsäure und nachheriger Fällung mit Kupferazetat und Natriumazetat ungefähr 3 g Komenaminsäure gewonnen werden, die zunächst durch Kristallwasserbestimmung identifiziert wurde. Außerdem stellte ich noch durch Fällung der Lösung des Ammoniumsalzes mit Bariumchlorid das aus heißem Wasser in Prismen kristallisierende Bariumsalz dar.

Analyse: 0,2273 verloren bei 100° 0,0174 H_2O.
Berechnet für $(C_6H_4O_4N)_2$ Ba + $2H_2O$: 7,48 Proz. H_2O.
Gefunden: 7,66 Proz. H_2O.
0,2099 wasserfreies Salz lieferten 0,1092 Ba SO_4 = 0,0642 Ba.
Berechnet für $(C_6H_4O_4N)_2$ Ba: 30,83 Proz. Ba.
Gefunden: 30,62 Proz. Ba.

Es lag also reine Komenaminsäure vor, die unresorbiertmit der Fäzes eliminiert worden war.

Nachdem dieser Versuch die schwierige Resorbierbarkeit der Säure dargetan hatte, stellte ich noch einen Versuch am Hunde an, dem ich im ganzen 5,2 g Säure größtenteils subkutan als Natriumsalz einführte. Nur ein kleiner Teil wurde mit Wurst verfüttert. Irgendwelche pharmakologische Wirkungen wurden auch hier nicht beobachtet. Der entleerte Harn, der ausgesprochene Violettfärbung mit Eisenchlorid zeigte, wurde wie im vorigen Versuche behandelt. Auch hier konnte im alkoholischen Auszuge etwas Besonderes nicht aufgefunden werden. Durch Zersetzen des Kupferniederschlages wurde ungefähr 0,25 g reine kristallinische Substanz isoliert, die, wie nachfolgende Analyse des daraus hergestellten Bariumsalzes zeigt, unveränderte Komenaminsäure war.

0,2614 verloren bei 100° 0,0120 H_2O.
Berechnet für $(C_6H_4O_4N)_2$ Ba + $2H_2O$: 7,48 Proz. H_2O.
Gefunden: 7,26 Proz. H_2O.
0,2424 wasserfreie Substanz lieferten 0,1257 BaSO_4 = 0,0740 Ba.
Berechnet für $(C_6H_4O_4N)_2$ Ba: 30,83 Proz. Ba.
Gefunden: 30,59 Proz. Ba.

In den Fäzes, die der Hund während des Versuches entleert hatte, waren Spuren von Komenaminsäure nachweisbar.

Die Versuche haben gelehrt, daß die Komenaminsäure schwierig

resorbiert wird und der zur Resorption gelangende Anteil, soweit er nicht im Organismus oxydiert wird, unverändert im Harn erscheint.

Pyridincarbonsäuren sind bisher nicht auf ihr Verhalten im Tierkörper geprüft worden. Cohn[1]) hat bei Verfütterung des α-Picolins die Oxydation zu Pyridincarbonsäure beobachtet, die mit Glykokoll gepaart als Pyridinsäure im Harn erscheint. Bei der Komenaminsäure konnte eine Paarung nicht nachgewiesen werden. Man sieht, daß in dieser Beziehung eine Analogie mit den Benzolkarbonsäuren besteht. Die Pyridinkarbonsäure paart sich wie die Benzoesäure mit Glykokoll, während Dioxybenzoesäure (Protocatechusäure) ebenso wie die Komenaminsäure dieser Synthese nicht unterliegt. Ob die Komenaminsäure wie die Protocatechusäure Ätherschwefelsäuren bildet, ist zwar nicht besonders untersucht worden, aber aus folgenden Gründen unwahrscheinlich. Die Salze der Ätherschwefelsäuren sind in Alkohol löslich. Es hätte also eine Komenaminätherschwefelsäure in das alkoholische Harnextrakt übergehen müssen. In diesem Falle mußte dieses Extrakt eine Eisenchloridreaktion wegen der einen freien Hydroxylgruppe der Ätherschwefelsäure geben, was aber in beiden Versuchen nicht der Fall war.

Die Ergebnisse der vorstehend geschilderten Versuche sind in Kürze folgende:

Die Mekonsäure wird im Organismus des Hundes und Kaninchens bei großen Gaben bis auf einen sehr geringen Rest völlig zerstört. Beim Menschen konnte nach Einnahme von 3 g keine Mekonsäure im Harn nachgewiesen werden. Zur Diagnose einer Opiumvergiftung ist der Mekonsäurenachweis im Harn angesichts der leichten Verbrennlichkeit der Säure nicht zu verwerten.

Ähnlich wie die Mekonsäure verhalten sich die Komensäure und Bromkomensäure. Der Pyronkern ist also den oxydierenden Kräften des Tierkörpers gegenüber wenig widerstandsfähig.

Die zu den Pyridinderivaten gehörende Komenaminsäure wird, soweit sie zur Resorption gelangt, teils oxydiert, teils unverändert im Harn ausgeschieden.

Nachtrag bei der Korrektur. Im Widerspruch mit den Beobachtungen der Frau Dr. Tuschnow steht eine Angabe von Autenrieth (Bericht d. d. pharm. Gesellsch. 1901. S. 494), die mir erst jetzt bekannt geworden ist. Nach einer Vergiftung mit 25 g Tct. Opii simpl. war im Harn Mekonsäure nachzuweisen. Nach Smith (zit. nach Flückiger, Pharmakognosie) beträgt der Gehalt des kleinasiatischen Opiums an Mekonsäure 4 Prozent. In dem obigen Quantum Opiumtinktur war also nur ca. 0,1 g Mekonsäure enthalten. A. Heffter.

1) Zeitschr. f. physiol. Chemie. 18, 112. 1894.

XII.

Über die Beziehungen der Spindelzellen des Kaltblüterblutes zu den Blutplättchen der Säugetiere.

Von

Prof. Dr. L. Riess in Berlin.

(Mit Tafel I.)

Die kleinen korpuskulären Elemente des Blutes, welche jetzt allgemein Blutplättchen genannt werden, habe ich, seitdem ich dieselben als einer der ersten genauer beschrieben hatte, mit dauerndem Interesse weiter verfolgt. Aus meinen früheren, besonders am kranken Menschenblut ausgeführten Untersuchungen hatte ich in einer, lange vor Einführung des Namens „Blutplättchen" gemachten Mitteilung [1]) die Auffassung hergeleitet, daß diese Elemente als Zerfallsprodukte oder Abkömmlinge bekannter Blutzellen, und zwar der weißen Blutkörperchen, anzusehen seien, weshalb ich sie auch zunächst als „Zerfallskörperchen" bezeichnete: eine Ansicht, die ich etwas später in einem kleineren Artikel [2]) nochmals betonte. Seitdem habe ich keine weitere Veröffentlichung über das Thema gemacht, obgleich ich mich (wenn auch mit langjährigen Pausen) wiederholt mit der Blutplättchenfrage selbständig beschäftigt habe. Ich hatte gehofft, zu einem mich befriedigenden Abschluß über die Frage nach Entstehung und Bedeutung der interessanten Elemente zu gelangen. Doch war mir das bisher nicht möglich; und die neuen, die Frage immer weiter komplizierenden Angaben verschiedener Beobachter, namentlich die Befunde, welche die Auffassung der Blutplättchen als selbständiger kernhaltiger Zellen stützen sollen, lassen nicht so bald auf eine allgemein gültige Entscheidung des Gegenstandes hoffen.

Ich halte es unter diesen Umständen für richtig, diejenigen unter

1) Zur pathologischen Anatomie des Blutes. Reichert und du Bois' Archiv. 1872. S. 237.

2) Bemerkungen über die Zerfallskörperchen des Blutes und ihr Verhältnis zur Anämie. Berliner klin. Wochenschr. 1879. Nr. 47.

meinen Beobachtungen, welche nach meiner Überzeugung Wichtigkeit für die Beurteilung der Blutplättchenfrage besitzen, zunächst im einzelnen mitzuteilen. Viele dieser Befunde sind von älterem Datum, auch zum Teil von neueren Beobachtern in ähnlicher Weise, wie ich sie fand, beschrieben. Doch wird wohl ein Teil derselben immer noch eine Bedeutung für die Klärung der Sachlage behalten.

In der hier folgenden Mitteilung möchte ich zunächst einen Punkt behandeln, der von meinen früheren (nur das Menschenblut betreffenden) Untersuchungen abschweift, der aber eine große Bedeutung für die Beurteilung der Blutplättchenfrage gewonnen hat, nämlich den Streitpunkt, ob die in dem Blut des Frosches, der anderen Kaltblüter und der Vögel seit längerer Zeit bekannten sogenannten Spindelzellen als Analoga der Säugetierblutplättchen anzusehen sind oder nicht. Der Wert dieser Entscheidung liegt auf der Hand. Sind die fraglichen Elemente bei Säugetieren und anderen Wirbeltierklassen als gleichwertig zu betrachten, so ist auch eine gewisse Übereinstimmung ihrer Eigenschaften bei den verschiedenen Tierklassen zu erwarten; und die zum Teil länger bekannten und leicht zu untersuchenden Bilder der Spindelzellen können dann wichtige Leitpunkte und Stützen für die schwankenden Ergebnisse der die Säugetierplättchen behandelnden Beobachtungen liefern. Ja, es hat den Anschein, als ob in manchen wichtigen Mitteilungen (ich erinnere an die eingehenden Studien von Dekhuizen u. a.) die Deutung der an sich fraglichen Befunde der Säugetierplättchen vielleicht hauptsächlich danach bestimmt wurde, ob dieselben Übereinstimmung mit dem Verhalten der als Analoga angenommenen Zellen des Blutes anderer Tierklassen zeigten.

Fast alle nachfolgend berührten Beobachtungen stammen aus den Jahren 1888 und 1889. Sie wurden in der mikroskopischen Abteilung des Berliner physiologischen Institutes ausgeführt, für deren fortgesetzte Benutzung ich dem Vorstand, meinem Freund Herrn Geheimrat Fritsch, zu herzlichem Dank verpflichtet bin. — Ich habe es im allgemeinen für richtig gehalten, diese Beobachtungen nach den damals gemachten Notizen unverändert mitzuteilen. Nur ab und zu werden neuere zur Kontrolle oder Ergänzung der älteren Erfahrungen nachgeholte Untersuchungen erwähnt werden.

Ich ziehe es ferner vor, die noch immer umstrittene Frage nach dem Wesen und der Bedeutung der Blutplättchen in dieser Mitteilung im allgemeinen nicht zu berühren. An einzelnen Stellen wird es allerdings nicht möglich sein, die Streifung der über diesen Punkt be-

stehenden Anschauungen ganz zu vermeiden. Und ich möchte in dieser Beziehung im voraus bemerken, daß ich bisher keinen zwingenden Grund sehen konnte, von meiner alten Ansicht abzugehen, nach welcher das, was wir Blutplättchen nennen (ganz oder zum wesentlichsten Teil), Abkömmlinge der Blutkörperchen, und zwar (ausschließlich oder größtenteils) der Leukozyten darstellt.

Als Analoga der Säugetierblutplättchen bezeichnete schon Bizzozero bei seiner ersten Mitteilung, welche die Plättchen als sogenannten dritten Blutbestandteil hinstellt [1]), die zuerst von v. Recklinghausen und von Golubew hervorgehobenen spindelförmigen farblosen Zellen des Blutes der mit gekernten roten Blutkörperchen ausgestatteten Tierklassen, während dieselben vorher teils (namentlich von Hayem) als Übergangsformen zu roten Blutkörperchen (als Hämatoblasten), teils als Gefäßendothelien und ähnliches angesehen worden waren. Die neue Auffassung dieser Spindelzellen ging in der Folgezeit auf fast alle Untersucher der fraglichen Blutverhältnisse über und wird wohl auch noch heute von der Mehrzahl der Anatomen gestützt. Allerdings ist seither eine Reihe von Beobachtern aufgetreten, welche die Analogie der Spindelzellen mit den Warmblüterplättchen nicht anerkennen; ich nenne unter ihnen namentlich Hlava, Löwit, E. Neumann, Arnold und seine Schüler. Aber diese Einsprüche sind, soweit ich sehe, nicht allgemein durchgedrungen. Die Beweiskraft wird auch bei einem Teil derselben dadurch verringert, daß sie weniger aus den anatomischen Kennzeichen der Spindelzellen selbst, als aus ihrem anscheinenden funktionellen Verhalten, namentlich in bezug auf die Vorgänge der Thrombose und Blutgerinnung, deren Stellung zu den verwandten Zellformen zu beurteilen suchen. — Überdies stellt die Mehrzahl dieser Beobachter keinerlei andere Elemente an die Stelle der Spindelzellen als Plättchenanaloga, läßt vielmehr diese Frage offen. Nur einige Autoren, deren Mitteilungen unten noch näher berührt werden sollen, machen gewisse, teils etwas unbestimmte, teils der Bestätigung bedürftige Angaben über anderweitige körperliche Elemente des Froschblutes, welche als den Plättchen gleichwertig anzusehen sein könnten.

Bei dieser Sachlage wird es nicht ohne Wert sein, wenn meine Beobachtungen aus den Jahren 1888 und 1889 auch mir die Überzeugung an die Hand gegeben haben, daß kein Beweis für die Analogie zwischen den Kaltblüterspindeln und den

---

1) Über einen neuen Formbestandteil des Blutes usw. Virchows Archiv. 1882. Bd. 90. S. 261.

Warmblüterplättchen vorliegt, ja daß nicht einmal die Wahrscheinlichkeit für eine solche Analogie spricht, daß vielmehr in dem Blut der Frösche und verwandter Kaltblüter andere Elemente vorhanden sind, welche als Plättchen dieser Blutarten aufgefaßt werden zu müssen scheinen. Die Beobachtungen, welche diese Überzeugung stützen, sollen hier kurz dargelegt werden.

Vergleicht man einfach anatomisch die Froschspindelzellen, wie sie sich im frisch entleerten Froschblut unter Anwendung einfacher Konservierungsmittel darstellen, mit den bekannten Formen der Säugetierblutplättchen, so muß man auf den ersten Blick zugestehen, daß kaum größere Gegensätze zusammenzustellen sind. Schon die absolute und relative Größe beider Elemente zeigt bekanntlich sehr krasse Unterschiede: die großen Spindelzellen, deren Umfang bei dem Frosch denjenigen der weißen Blutkörperchen übertrifft, und deren Längsdurchmesser dem der roten Blutkörperchen oft nahe kommt, stehen die größtenteils winzig kleinen Säugetierplättchen gegenüber, deren Durchmesser meist nur einen kleinen Bruchteil desjenigen der Erythrozyten oder gar der Leukozyten erreichen. Auch ist Größe und Form der Spindeln in genügend konservierten Präparaten von einer gewissen Constanz (wenn auch in letzterer Beziehung die eigentliche Spindelform oft durch eine Keulen-, Kolben-, Eiform oder ähnliche Figur ersetzt wird), während die Plättchen einen weit größeren Spielraum ihrer Dimensionen ($^1/_{10}$ bis $^1/_3$ des Durchmessers der roten Blutkörperchen) zeigen, und auch in der Figur ihrer Konturen (auch wenn sie so wohl erhalten wie möglich sind) zwischen scheibenförmigen, länglichen und eckigen Formen vielfach wechseln. — Endlich bildet der große, schon ohne alle Hilfsmittel gut sichtbare und durch geeignete Färbemittel auf das Charakteristischste zu fixierende Kern der Spindeln den stärksten Gegensatz zu dem Inhalt der Plättchen, in dem ohne künstlichen Zusatz keinerlei Differenzierung möglich ist und auch unter Anwendung von Kernfärbemitteln nach den meisten bisher festzuhaltenden Erfahrungen höchstens kernähnliche Ansammlungen innerhalb des Protoplasma nachgewiesen werden können (wobei auf die neuesten, nicht allgemein bestätigten Angaben über Kerne der Säugetierplättchen zunächst nicht eingegangen werden soll).

Auch einigen anderen Momenten, welche für die Analogie der Spindeln und Plättchen angeführt zu werden pflegen, kann ich keine tiefere Bedeutung beilegen. So wird meist großer Wert auf die Vergänglichkeit der Konturen gelegt, welche auch sicherlich beiden Elementen sofort nach der Entleerung des Blutes aus den

Gefäßen in ausgesprochenem Grad zukommt. Doch finde ich auch hier gewisse Unterschiede, und zwar die genannte Eigenschaft bei den Spindeln im ganzen nicht so stark, wie bei den Plättchen hervortretend. Wenigstens sehe ich nicht selten selbst im unvermischten frischen Froschblut eine gewisse Zahl von Spindelzellen geraume Zeit lang mit zwar weichen, aber gut definierten Umrissen, ehe sie zu verschwimmen und das Protoplasma zu zerfließen beginnen. Mit Leichtigkeit gelingt es ferner, durch Auffangen des Blutes in physiologischer Kochsalzlösung (eventuell mit einem geeigneten Färbemittel versetzt) einen großen Teil der Spindeln für eine oder mehrere Stunden in gut kenntlicher Form zu erhalten. — Ähnlich verhält es sich mit dem Verkleben untereinander, wozu die Spindelzellen starke Neigung zeigen: auch diese Erscheinung kann man selbst im reinen Blut stellenweise fehlen sehen und durch einfache Konservierungsflüssigkeit oft für einen großen Teil der Spindeln fast ganz aufheben. — Somit scheinen mir in beiden Beziehungen die Spindelzellen immerhin gewisse Unterschiede gegenüber den Säugetierplättchen zu zeigen, bei denen es ohne künstliche Konservierungsflüssigkeit meist überhaupt nicht gelingt, sie nach der Entleerung des Blutes aus dem Gefäßsystem auch nur kürzeste Zeit in unveränderter Form zu erhalten, die sich vielmehr größenteils sofort zu unkenntlichen Klumpen zusammenzuhäufen pflegen, und bei denen auch die beste Konservierung immer nur einen gewissen Teil der Elemente vor Formveränderungen und Verklebung beschützen kann.

Ähnliches ist auch von den amöboiden Bewegungen zu sagen, welche ebenfalls von manchen Seiten als für beide Elemente in gleicher Weise charakteristisch angeführt werden. Dieselben sind an den Säugetierplättchen erst neuerdings hervorgehoben worden und sicherlich bis zu einem gewissen Grad vorhanden, bei den Spindelzellen dagegen nach meinen und vieler anderer Beobachtungen keineswegs besonders stark ausgesprochen, wenn auch gewisse (damit verwandte) phagozytische Erscheinungen (die unten noch berührt werden sollen) bei ihnen auftreten können.

Von der meist als Hauptstütze der besprochenen Analogie angeführten Beteiligung an der Thrombose und Gerinnung soll hier nicht näher die Rede sein; dieselbe wird zum Teil unten besprochen werden.

Wird man schon nach diesen oberflächlichen Vergleichen wenig zu der Überzeugung geführt, daß die Spindelzellen die Blutplättchen des Kaltblüterblutes darstellen müßten, so fällt es allerdings auf der anderen Seite zunächst auf, daß wir im gesunden Froschblut (aus allen Jahreszeiten) Elemente, welche den Säugetierplättchen gleichen,

im allgemeinen nicht ohne weiteres zu erkennen pflegen. Ubrigens bemerke ich dazu, daß auch im gesunden Menschenblut nicht ganz selten die Auffindung von Blutplättchen (wenigstens in Blutstropfen, die aus dem Finger stammen) recht schwer ist und nur in vereinzelten Exemplaren gelingt. Auch liegt es nahe, die Seltenheit von Blutelementen, die vermutlich mit De- und Regeneration der Blutkörperchen zusammenhängen, auf die Langsamkeit, mit der diese Prozesse im Kaltblüterblut vor sich gehen, zurückzuführen.

Hauptsächlich von letzterer Überlegung ausgehend, erwartete ich bei der Untersuchung des Froschblutes auf eventuelle Blutplättchen besonders viel von der Anwendung solcher Tiere, bei welchen durch künstliche Einflüsse der Blutkörperchenwechsel gesteigert war. Schon vorher hatte ich vielfach Säugetiere (Meerschweinchen, Kaninchen, Katzen usw.) durch wiederholte Blutentziehungen anämisch zu machen gesucht und hierbei fast ausnahmslos die Blutplättchen zunehmen sehen, und zwar häufig in ganz enormer Zahl, ganz analog meinen früheren Beobachtungen der „Zerfallskörperchen“ beim Menschen, die ich bei den verschiedensten akuten und chronischen Anämien und Kachexien in größter Ausgesprochenheit und Massenhaftigkeit hatte studieren können. — Ähnliche Erfolge ergab die Methode nun auch bei Kaltblütern.

Es gelingt nicht schwer, Frösche oder verwandte Tiere durch einige oder viele kleinere Blutentziehungen anämisch zu machen, ohne daß dieselben infolgedessen allzu früh sterben. Bei dem Frosch erreichte ich dies anfangs durch tägliches Abschneiden eines Stückchens Zehe, später besser durch täglich oder alle paar Tage wiederholte Blutentziehung aus der in der Linia alba verlaufenden Bauchvene. Diese Vene pflegt nach den Blutentleerungen nicht zu obliterieren, so daß es zur Wiederholung der Blutung meist genügt, die alte kleine Wunde wieder zu eröffnen. — Die untersuchten Blutstropfen wurden dem lebenden Tier meist ebenfalls aus der vorderen Bauchvene entnommen, und zwar so, daß dieselben direkt aus dem Gefäß in eine geeignete Konservierungsflüssigkeit traten. Als solche fand ich für die meisten Fälle, in Übereinstimmung mit vielen Beobachtern, die schon von Bizzozero empfohlene Methylviolettsalzlösung besonders bequem und gut wirksam. — Die Tiere befanden sich dabei meist eine längere Reihe von Tagen munter; ein kleinerer Teil von ihnen starb dann spontan; der größere Teil wurde nach einer genügenden Zahl von Tagen oder auch erst nach Wochen getötet und bei letzteren stets gleichzeitig das Blut des (noch lebenden) Herzens auf die vorher erwähnte Weise untersucht.

In dieser Art wurden im ganzen ungefähr 40 Frösche beobachtet, daneben eine kleinere Zahl von Kröten und einige Salamander.

Bei der großen Mehrzahl dieser Tiere traten nun etwa vom 3. bis 4. Tag nach Beginn der Blutentziehungen zunächst in kleiner, dann in allmählich steigender Zahl (neben der einer Anämie entsprechenden Änderung in der Zahl der roten und weißen Blutkörperchen) gewisse Elemente zwischen den Blutkörperchen auf, welche vorher bei dem normalen Tier entweder gar nicht oder in so vereinzelten Exemplaren vorhanden gewesen waren, daß eine Diagnose derselben unmöglich war.

Diese Elemente zeigen auf den ersten Blick die größte Ähnlichkeit mit den Blutplättchen der Säugetiere: Ihre Kontur ist meist rundlich oder eliptisch, öfters (namentlich bei weniger guter Konservierung) etwas eckig und verzogen; meist erkennt man dabei abgeplattete, scheibenförmige Gestalt. Ihre Größe schwankt (nach vielen Messungen) von 1,9 bis zu 5,5 μ und beträgt durchschnittlich etwa 3,5 μ; ihr Verhältnis zur Größe der Leukozyten ist also etwa dasselbe, wie bei einer Reihe von Säugetieren (nach meinen Erfahrungen namentlich bei der Katze).

Auch die Färbbarkeit gegenüber dem Methylviolett und ähnlichen Reagentien entspricht, wie bei den Säugern, im ganzen dem Inhalt der Leukozyten: mit ersterem Farbstoff färben sie sich meist gleichmäßig hellbläulich-violett. Ein großer Teil der Elemente zeigt dabei keinerlei Differenzierung des Inhaltes; nicht selten erscheint derselbe aber leicht punktiert, bisweilen enthält er kleine Vakuolen; recht oft zeigt er auch ungleichmäßige Färbung, und zwar am häufigsten zentral oder mehr seitlich eine verschwommene, tiefer gefärbte Partie, welche teils den optischen Eindruck einer von der Fläche gesehenen Ausbuchtung oder Delle des Körperchens macht, teils den Anschein einer Differenzierung von Kernsubstanz erweckt. In meinen alten Notizen habe ich diese dunkler gefärbten Partien bisweilen als „kernähnliche Figuren" bezeichnet; niemals fanden sich dabei aber Bilder, welche nach meinem Urteil als beweisend dafür hätten angesehen werden können, daß man es wirklich mit ausgesprochenen Zellkernen zu tun hatte. — Die genannten Formen der Kaltblüterplättchen sind auf Tafel I in Fig. 1 nach zufällig herausgegriffenen Befunden wiedergegeben.

Ich bemerke hierbei, daß ich in allen früheren Untersuchungen des Froschblutes (ebenso wie bei dem Säugetierblut) fast ausschließlich frische, feuchte Präparate beobachtet habe. Waren auch

die tinktoriscben Trockenmethoden der Blutuntersuchung schon damals zum großen Teil entwickelt, so glaubte ich doch der Hauptsache nach von ihnen Abstand nehmen zu sollen, weil durch die damit verbundenen Manipulationen, namentlich das Trocknen selbst (wie es auch geschehen möge), die gegen äußere Einflüsse so enorm empfindlichen Blutplättchen notwendig in tiefgreifender Weise verändert werden müssen. Es beziehen sich daher die meisten Angaben und sämtliche Abbildungen auf feuchte Blutpräparate. — Daneben habe ich allerdings schon in älterer Zeit bisweilen Trockenpräparate benutzt und neuerdings (neben eingehender Anwendung der Trockenmethoden auf das Blut von Warmblütern) auch das Froschblut wiederholt mit solchen behandelt. Ich brauche hier nur zu betonen, daß diese Beobachtungen mir keinerlei Resultate geliefert haben, welche mich zwängen, die am flüssigen Blut gemachten Beobachtungen irgendwie anzuzweifeln.

Schon nach dem Vergleich des einfachen mikroskopischen Bildes scheint es also unzweifelhaft, daß die beschriebenen, bei Kaltblütern im gesunden Blut nur vereinzelt, im anämischen zum Teil massenhaft auftretenden Körperchen als Analoga der Säugetierplättchen angesprochen werden können.

Weitere Momente, die diesen Schluß bestätigen, liegen in dem Verhalten der plättchenähnlichen Körperchen zu den Leukozyten des Froschblutes. Doch will ich diese Befunde nicht weitläufig anführen, da ich von der Besprechung der Bedeutung und Herkunft der Plättchen an dieser Stelle abzusehen wünsche. Nur gehört es zur Sache, zu erwähnen: daß bei der Verteilung der zelligen Elemente im Blutstropfen unter dem Deckglas die Gruppierung der beschriebenen Körperchen um die Leukozyten herum oft genau dasselbe kranzförmige Bild, wie beim Säugetierblut, gibt (s. Fig. 2 bei a). — Besonders häufig fand ich auch die aus dem Säugetierblut bekannten Bilder, in welchen von den den Leukozyten umgebenden Plättchen eines oder mehrere mit einer Seite oder Ecke am Kontur jenes festhaften (s. Fig. 2, b), oder in welchen Fäden, welche das Plättchen mit dem Kontur der Leukozyten verbinden, den Zusammenhang beider anzuzeigen scheinen (s. Fig. 2, c). Die zitierten Abbildungen enthalten von diesen Bildern einige aus mehreren Präparaten zusammengestellte Beispiele. — Auch muß ich hier einige Präparate von Krötenblut erwähnen, in denen neben ähnlichen Befunden eine große Zahl von Leukozyten (meist granulafreie) im Inneren ein oder mehrere, den freien Plättchen vollkommen gleiche Körperchen zeigten (Fig. 3, b), ja ab und zu ein Bild boten, welches

den Eindruck des „Ausschlüpfens" eines solchen Körperchens aus dem Leukozyten machte (Fig. 3 bei c).

Endlich fand ich im anämischen Froschblut auch nicht selten Bilder von Übergängen zwischen Gruppen von Plättchen und zerfallenden Leukozyten. In Fig. 4 sind derartige Figuren, die aus (ungefärbtem) anämischem Froschblut stammen, anderen in gefärbtem Kaninchenblut beobachteten Gruppen gegenübergestellt. Man erkennt den vollständig übereinstimmenden Charakter beider Vorgänge.

Nicht alle kleinen Elemente, die man im anämischen Froschblut zwischen den Blutkörperchen findet, sind zu den Blutplättchen zu zählen. Unter gewissen Umständen sah ich daselbst Körperchen, die bei oberflächlicher Betrachtung den Plättchen ähnlich sind, sich aber durch Form, Größenverhältnisse usw. von ihnen wesentlich unterscheiden. Dieselben sind meist deutlich als kugelförmig (nicht länglich, nicht scheibenförmig) zu erkennen; ihre Größe ist viel wechselnder, als bei den Plättchen; sie erreichen zum Teil Größen, welche jene niemals zeigen; endlich haben sie einen eigentümlichen stumpfen Glanz, den die Plättchen nicht besitzen. — Doch fand ich diese Elemente in frisch entnommenen und sofort untersuchten Blutstropfen meist gar nicht oder nur vereinzelt, dagegen zahlreich besonders in solchen Präparaten, deren Blut nicht mehr lebensfrisch entnommen war, namentlich bei der Untersuchung des Herzblutes von Tieren, die schon einige Stunden vorher gestorben waren. Einmal fand ich sie besonders zahlreich im Blut einer anscheinend kranken Kröte (s. Fig. 5). — Da diese Elemente den Formen auffallend gleichen, welche als „albuminöse" Kugeln oder Tropfen in gewissen pathologischen Körperflüssigkeiten des Menschen, namentlich in pleuralen oder peritonealen Ansammlungen, häufig beschrieben werden, und welche auf Quellung oder anderweitige Degeneration der in diesen Flüssigkeiten sedimentierenden morphotischen Bestandteile zurückgeführt zu werden pflegen, so möchte ich sie auch hier als analoge, mit dem Absterben zusammenhängende Degenerationszustände von Blutkörperchen (vielleicht auch Gefäßendothelien), resp. von Teilen solcher Zellen, auffassen.

Auf diese Formen scheinen sich auch zum Teil die Angaben zu beziehen, welche von anderen Beobachtern über plättchenähnliche Befunde im Kaltblüterblut gemacht sind. Solche Angaben finden sich z. B. in den Mitteilungen von Löwit[1]), welcher nach dem Re-

1) Uber den dritten Formbestandteil des Blutes. Lotos, Jahrb. f. Naturwissensch. 1885. N. F. Bd. VI.

ferat von Eberth und Schimmelbusch[1]) als Analoga der Blutplättchen beim Frosch bläschenförmige Gebilde beschreibt, die aus den absterbenden Leukozyten austreten: Gebilde, welche die letztgenannten Beobachter durch verschiedene Momente (kugelige Gestalt, Konstanz ihrer Form, Mangel der Klebrigkeit usw.) von den Säugetierplättchen stark abweichend finden, und die sie den schon von Dujardin (als „Excroissances sarcodiques") und von Ranvier beschriebenen Veränderungen der Leukozyten gleichstellen (unter welchen letzteren Formen allerdings, wie ich glaube, auch zum Teil Blutplättchen gemeint sein können).

Im übrigen haben Arnold[2]) und seine Schüler (besonders Schwalbe[3])) an verschiedenen Stellen Angaben über Analoga der Plättchen im Froschblut gemacht. Dieselben beziehen sich aber nicht auf Befunde im frischen Blut, sondern im allgemeinen auf die Abschnürungsprodukte, welche durch Einwirkung von Jodkaliumlösung oder anderen Chemikalien nach längerer (oft tagelanger) Beobachtung, meist in Hollundermarkplättchen, an den roten Blutkörperchen hervorzubringen sind, und welche Arnold hier wie bei den Säugetieren als identisch mit den Blutplättchen ansieht: eine Ansicht, der ich mich (in Übereinstimmung mit anderen Beobachtern) nach meinen alten wie neueren Beobachtungen nicht ganz anschließen kann.

Endlich sah Hlava[4]) im Froschblut neben den Spindelzellen zwar „einzelne kleine runde Körperchen", erklärt aber selbst, daß diese „wahrscheinlich Stückchen von roten Blutkörperchen oder vielleicht Fett sein können".

Das für die bestimmte Trennung der Spindeln von den Plättchen bisher vorliegende Desiderat, zuverlässige andere Analoga jener im Froschblut nachzuweisen, scheint mir daher durch meine Befunde besser, als vorher, erfüllt zu werden.

Hat man somit, wie ich glaube, das Recht, den Spindeln die Bedeutung von Blutplättchen abzusprechen, so liegt die Aufgabe nahe, für das Wesen ersterer eine anderweitige Erklärung zu finden. In dieser Beziehung halte ich es für beinahe unzweifelhaft, daß die nächstliegende Anschauung, die auch von einer Reihe von Beobachtern festgehalten wird, die richtige ist, nämlich daß die Spin-

1) Die Thrombose usw. Stuttgart 1888. S. 74.

2) Die korpuskulären Gebilde des Froschblutes usw. Virchows Archiv. 1897. Bd. 148. S. 470.

3) Die morphologischen Umwandlungen der roten Froschblutkörperchen usw. Virchows Archiv. 1899. Bd. 158. S. 80.

4) Die Beziehungen der Blutplättchen Bizzozeros zur Blutgerinnung und Thrombose. Archiv f. experim. Pathol. 1883. Bd. XVII. S. 402.

deln eine bestimmte Form von Leukozyten darstellen. Nächstliegend ist diese Annahme wohl deshalb, weil die Spindeln auf den ersten Blick die wesentlichsten Ähnlichkeiten mit Leukozyten zeigen. Dahin gehören die Farblosigkeit, der deutliche, nach allen Richtungen wohl charakterisierte Kern, das gleiche Verhalten gegenüber den üblichen Zellfärbemitteln, auch ein gewisser Grad von Klebrigkeit und Neigung zum Verschmelzen. Als differentielle Eigenschaften der Spindeln werden meist die längliche Form des Kernes und die spindelähnliche Gestalt der Zelle betont. Doch wurde schon oben darauf hingewiesen, daß dieses Verhalten der Zellen einem gewissen Wechsel unterliegt, bei welchem Übergänge zu den rundlichen Formen der gewöhnlichen Leukozyten vorzukommen pflegen. Dies ist so oft beobachtet, daß von manchen Autoren (Löwit) sogar die Ansicht vertreten wird, die Spindelzelle sei nur eine vorübergehende Formveränderung der weißen Blutkörperchen, welche jedes Exemplar letzterer zeitweise erfahren könne, während andere Beobachter gerade auf die Übergangsformen hin die hämoblastische Natur der Spindeln verteidigen und sie für Zwischenstufen zwischen gewissen Formen der Leukozyten (Lymphozyten) und roten Blutkörperchen halten wollen (E. Neumann[1]).

Aus der spontanen (amöboiden oder ähnlichen) Bewegungsfähigkeit ein unterscheidendes Moment zwischen beiden Elementen zu schaffen, erscheint ebenfalls nicht möglich. Zunächst ist dieselbe nur bei einem gewissen Teil der Leukozyten ausgesprochen; auf der anderen Seite ist für die Spindeln in dieser Beziehung von den Beobachtern Wechselndes konstatiert: während manche ihre Zerfließlichkeit und Verklebung auf amöboide Bewegungen zurückführen, heben andere ihre mangelnde Kontraktilität hervor.

Hiermit hängt die Frage nach einem Phagozytismus der Spindelzellen zusammen: dieselbe wird von der Mehrzahl der Beobachter überhaupt nicht berührt, während andere (Ramon y Cajal, Dekhuyzen) die phagozytären Eigenschaften der Spindeln resp. ihrer Analoga bei einer Reihe von Kaltblütern usw. als besonderes Charakteristikum betonen.

In dieser Beziehung habe ich nun wiederholt eine Beobachtung gemacht, die meines Wissens bisher nirgends erwähnt wurde, und die geeignet ist, die Zusammengehörigkeit der Spindelzellen mit den Leukozyten zu bestätigen, indem sie die phagozytäre Fähigkeit

1) Hämatologische Studien. I. Über die Blutbildung bei Fröschen. Virchows Archiv. 1896. Bd. 148. S. 470.

der Spindelzellen gegenüber roten Blutkörperchen resp. ihren Bruchstücken, wie wir diesen Vorgang bei einem Teil der weißen Blutkörperchen vieler Tierklassen kennen, beweist. Bei einer Reihe von Fröschen, und zwar Tieren aus verschiedenen Jahreszeiten, sah ich nämlich im Inneren einer Spindelzelle, meist seitlich in einem der Zipfel oder Endkolben, einen hämoglobingefärbten Innenkörper von der Gestalt einer Kugel oder einer mehr länglichen Scholle. Diese Innenkörper sind nicht mit den bekannten farblosen und mit Hämatoxylin usw. sich kernähnlich färbenden, glänzenden kleinen Kugeln zu verwechseln, die im Inneren der Spindelzellen nicht selten gesehen werden und den Eindruck von albuminösen oder fettähnlichen Tröpfchen machen. Sie unterscheiden sich von diesen Tröpfchen, abgesehen von der Hämoglobinfärbung, meist durch ihre bedeutendere Größe und ihren eigentümlichen matten Glanz und charakterisieren sich unzweifelhaft als Bruchstücke roter Blutkörperchen, die von den Spindelzellen einverleibt sind. In Figur 6 sind einige derartige blutkörperhaltige Spindeln, aus mehreren Präparaten zusammengestellt, wiedergegeben; eine der Spindeln (a) enthält 2 Hämoglobinschollen; in mehreren von ihnen (b) ist die Umgebung des Innenkörpers, anscheinend als Zeichen stattfindender Lösung des Hämoglobin, ebenfalls schwach gelbrötlich gefärbt. — Sollten ähnliche Befunde öfters gemacht werden, so läge die Vermutung nicht fern, daß bei dem Frosch und anderen mit gekernten roten Blutkörperchen versehenen Tieren die Spindelzellen gerade die Art der Leukozyten vorstellen könnten, denen die phagozytäre Funktion allein oder vorwiegend zufiele.

Nach allem Vorigen finde ich bisher keinen zwingenden Grund, in den Spindelzellen etwas anderes, als eine gewisse Abart von Leukozyten zu sehen.

Eines der hauptsächlichsten Momente, aus welchem die neueren Beobachter auf die Gleichwertigkeit der Spindelzellen mit den Säugetierplättchen schließen wollen, ist die analoge Mitwirkung bei der Thrombose (und der Blutgerinnung). Und zwar wird auf die Analogie des Verhaltens beider Elemente bei der Thrombusbildung innerhalb der Gefäße meist aus Experimenten geschlossen, bei denen durch chemische oder mechanische Läsionen an leicht zu beobachtenden kleinen Gefäßen eine Verlangsamung der Zirkulation hervorgebracht wurde und die infolge davon auftretende Thrombenbildung von ihren Anfängen an mikroskopisch verfolgt werden konnte. Solche Untersuchungen über die Entstehung des „weißen Thrombus“,

wie sie zuerst von Zahn[1]), dann von Bizzozero (l. c.), Löwit[2]), Arnold (l. c.) und namentlich von Eberth und Schimmelbusch (l. c.) teils für Warm-, teils für Kaltblüter durchgeführt wurden, haben im allgemeinen im Säugetierblut eine wesentliche Beteiligung der Blutplättchen bei der Entstehung intravaskulärer Thromben ergeben und zeigen nach Ansicht eines Teiles der betreffenden Beobachter eine ähnliche vorwiegende Mitwirkung der Spindelzellen im Blut der Frösche und verwandten Tiere. So beschreiben speziell Eberth und Schimmelbusch ihre Ergebnisse mit künstlicher Erzeugung von Thromben in den Mesenterialgefäßen des Frosches durch mechanische oder auch chemische Insulte in der Art, daß ausnahmslos der Beginn der Thrombusbildung in der Ansammlung einer Gruppe von Spindelzellen an der der Läsion entsprechenden Stelle der Gefäßwand besteht, daß ferner der ausgebildete Thrombus fast ausschließlich aus Spindeln zusammengesetzt ist und nur nebensächlich runde Leukozyten eingeschlossen enthält. Ähnliche Befunde hat Bizzozero bei seinen in gleicher Weise angestellten Tierexperimenten erhalten. Der „Spindelzellenthrombus" der Kaltblüter soll hiernach als Analogon des Plättchenthrombus der Säugetiere der Plättchennatur der Spindeln eine hauptsächliche Stütze verleihen.

Aber eine kleine Anzahl von Beobachtern ist den tatsächlichen Angaben über diese experimentellen Vorgänge auch entgegengetreten. Namentlich hat Arnold (ähnlich wie vorher zum Teil auch Zahn und Weigert) in gleichen Versuchen, bei denen in den Gefäßen des Froschmesenterium durch lokale Läsionen Thrombenbildung angeregt wurde, die erste Anlage des Thrombus, wenn auch oft, so doch nicht immer von den Spindelzellen, vielmehr auch bisweilen von runden Leukozyten gebildet werden sehen und überhaupt einen großen Wechsel in dem Verhalten der Zellen bei derartiger intravaskulärer Gerinnung gefunden; noch mehr schränkt Löwit die Beteiligung der Spindeln an diesem Vorgang ein.

Letztere Befunde kann ich nun nach einer recht großen Anzahl experimenteller Beobachtungen, die ich ebenfalls im Jahre 1889 vornahm, durchaus bestätigen; und es dürfte bei der prinzipiellen Bedeutung der Frage nicht wertlos sein, diese Beobachtungen hier kurz anzufügen. Ich verfuhr bei diesen Versuchen im allgemeinen nach der auch von Eberth und Schimmelbusch angewendeten

1) Untersuchungen über die Thrombose. Virch. Archiv. 1875. Bd. 62. S. 81.

2) Die Beobachtung der Zirkulation beim Warmblüter. Archiv f. experim. Pathol. 1887. Bd. XXIII. S. 1 und: Weitere Beobachtungen über Blutplättchen und Thrombose. Ebendas. 1888. Bd. XXIV. S. 188.

Methode. Doch wählte ich als Beobachtungsobjekt nur bei einer kleinen Anzahl von Tieren das von diesen und anderen Beobachtern fast ausschließlich benutzte Mesenterium, zog vielmehr für die Mehrzahl der Versuche die Beobachtung an der Froschzunge vor. Diese Lokalität wird allerdings von den andern Beobachtern nicht empfohlen; namentlich geben Eberth und Schimmelbusch an, daß „man gut tut, von der in mancher Beziehung bequemer verwendbaren Zunge ganz abzusehen". Doch wird der Grund dieser Warnung nicht weiter ausgeführt. — Mich bestach nicht nur die Bequemlichkeit der Zungenuntersuchung und die Möglichkeit, hierbei denselben Frosch eine Reihe von Tagen nacheinander zu beobachten, sondern auch die Leichtigkeit, mit welcher hier die mechanischen oder chemischen Läsionen beliebig abzugrenzen sind, sowie die Klarheit der erhaltenen Bilder, für die Mehrzahl der Versuche bei dieser Applikationsstelle zu bleiben. Die Zunge der kurarisierten Frösche wurde dabei in bekannter Weise über einen mit Glasplatte versehenen Korkring ausgebreitet und ohne Anwendung starken Zuges mit Nadeln fixiert. Die angewendete Läsion bestand einige Male in Kauterisierung mit chemischen Substanzen (Eisessig, Argent. nitric.) oder auch Glühhitze (glühender Nadel), meist aber in mechanischer Kompression (Drücken, Ritzen oder ähnlichem) mit einer Lanzennadelspitze oder besser einer kleinen stumpfen Nadel. In der Regel wurden sämtliche Manipulationen unter dem Mikroskop (bei schwacher Vergrößerung) kontrolliert. Auf diese Weise erlangt man leicht die Übung, Form und Stärke der Läsion so abzumessen, daß nur sehr kleine Bezirke, wie z. B. ein kleines arterielles oder venöses Gefäßchen mit seiner nächsten Kapillarumgebung, Zirkulationsstörung und Thrombenbildung zeigt. Oft gelingt es, die Schädigung der Gefäßwand so schwach einzurichten, daß auch in sehr kleinen Gefäßen nur wandständige Thromben entstehen, nicht selten von so geringem Umfang und so weicher Konsistenz, daß sie eine Zeitlang an der lädierten Stelle der Gefäßwand haftend im Blutstrom flottieren und später durch diesen wieder abgerissen und fortgeschwemmt werden.

Die Einzelheiten dieser Vorgänge mikroskopisch zu verfolgen, erlauben die Gewebe der ausgespannten Froschzunge ohne besondere Störung. Die Zunge stellt in diesem Zustand eine so dünne Platte dar, und die einzelnen Schichten derselben sind im ganzen so pigmentarm und transparent, daß die zur Trennung der morphologischen Blutelemente innerhalb der Gefäße nötigen Vergrößerungen fast immer gut anzuwenden sind. An den meisten Stellen war sogar die Anwendung einer guten Wasserimmersionslinse (meist einer Seibert-

schen VII), welche ich dabei in die die Zunge dauernd benetzende Kochsalzlösung tauchen ließ, ohne Schwierigkeit möglich. Die Natur der die Thromben zusammensetzenden Zellen ist daher hier mit derselben Klarheit, wie im Mesenterium, zu erkennen.

Dabei erlaubt die Froschzunge eine sehr lange fortgesetzte und oft wiederholte Beobachtung solcher künstlichen Thrombenbildung, häufig über mehrere Tage, bisweilen selbst über Wochen hinaus. Waren die Thromben nur so klein, daß sie durch die Zirkulation fortgeschwemmt werden, so ist an der alten Stelle die erneute Erzeugung eines künstlichen Thrombus möglich. Sind die Thrombosierungen umfangreicher und bleiben Reste von ihnen dauernd zurück, so muß zu den späteren Versuchen eine weiter benachbarte Stelle ausgesucht werden. Auf diese Weise ist es mir nicht selten möglich gewesen, in einer Sitzung ein halb Dutzend und mehr künstliche Thromben an einer Zunge zu erzeugen und dasselbe mehrere, bisweilen selbst 8—14 Tage an demselben Tier zu wiederholen. Vorbedingung hierzu ist natürlich, daß kein stärkeres Ödem der Zunge eintritt, und daß die der wiederholten Gefäßläsion und auch der Kurarisierung folgende Auswanderung von Leukozyten aus den betreffenden Gefäßen keinen so großen Umfang annimmt, daß dies die Beobachtung stört.

Auf diese Weise habe ich eine große Anzahl von Beobachtungen (ungefähr 100), von denen die meisten mehrere Thrombusversuche umfaßten, an der Froschzunge durchgeführt. Die Ergebnisse der einzelnen Beobachtungen waren der Hauptsache nach übereinstimmend. Mit größerer oder geringerer Schärfe scheinen sie alle zu beweisen, daß durchaus nicht, wie eine Reihe von Untersuchern annimmt, die Spindelzellen stets in vorwiegender oder gar in ausschließlicher Rolle mit der Bildung der intravaskulären Thrombosierungen betraut sind, sondern daß sie sich in diese Aufgabe immer mit den runden Leukozyten teilen, hinter denen sie sogar sehr häufig der Zahl nach weit zurückstehen.

Schon wenn man die ersten in der Nähe der lädierten Stellen der Gefäßwand sich festsetzenden Zellen genau zu kontrollieren Gelegenheit hat, kann man konstatieren, daß dies zwar häufig einige Spindelzellen sind, mindestens ebenso oft aber eine kleine Zahl von runden Leukozyten oder eine Mischung beider Formen, in der die Spindeln durchaus nicht immer prävalieren. So kommt es z. B. oft vor, daß man zunächst 5 oder 6 Spindeln mit 1 oder 2 runden weißen Blutkörperchen zum wandständigen Häufchen verkleben sieht und bald darauf an derselben Stelle ein Konglomerat von 15 bis 20 Spin-

deln und 4—5 runden Weißen vor sich hat; dagegen auch oft, daß man in dem kleinen Thrombus neben 20 oder 30 runden Leukozyten nur 1—2 oder wohl auch gar keine Spindeln sieht. Auch in derselben Zunge und bei demselben Kompressionsversuch trifft man diesen Wechsel, je nachdem man das eine oder andere Gefäßchen betrachtet, nicht selten an. Und auch in demselben Gefäß ist die Zusammensetzung der Thromben nicht immer dieselbe: so sah ich in einer kleinen Vene nach lokaler Kompression zunächst einen kleinen Thrombus entstehen, der sehr viel mehr (etwa das dreifache) Spindeln, als runde Leukozyten enthielt; als dieser Thrombus nach einiger Zeit fortgeschwemmt war, erzeugte eine erneute Kompression genau an der gleichen Stelle einen neuen kleinen Pfropf, der vorwiegend aus runden Weißen bestand.

Werden die intravaskulären Thromben (bei etwas stärkerer Läsion oder nach längerem Zeitraum) größer, so daß sie einen beträchtlichen Teil des Gefäßlumen füllen und den flüssigen Blutstrom wesentlich einengen, so zeigt sich ihre Masse neben der großen Anzahl zelliger Elemente meist auch aus punktiert-hyaliner Substanz (anscheinend körnigem Fibrin) zusammengesetzt. Daß diese Substanz etwa aus massenhaft zusammenklebenden und zu Detritus degenerierenden Spindeln bestehen könnte, ist auszuschließen, da man die Anfänge solcher Ablagerung meist deutlich neben den zu beobachtenden Spindeln wahrnehmen kann, die Spindeln meist vollständig wohlerhalten innerhalb derselben liegen, und da doch in solchem Fall die Kerne der Spindelzellen noch vielfältig sichtbar bleiben müßten. — Auch innerhalb und neben diesen körnigen Ablagerungen gelingt es aber in diesen älteren resp. umfangreicheren Thromben fast immer, die einzelnen zelligen Bestandteile gut zu differenzieren; und auch hier ist das Ergebnis der zahlreichen Beobachtungen, daß in einem großen Teil der Thromben die runden Leukozyten gegen die Spindelzellen weit überwiegen, und daß auch in dem anderen Teil die Zahl der neben den Spindeln anwesenden Leukozyten eine recht beträchtliche ist. Intravaskuläre Thromben, die man berechtigt wäre, als „reine Spindelzellenthromben“ zu bezeichnen, habe ich in der Froschzunge niemals gesehen.

Als Beispiel einer solchen stärkeren Thrombusbildung ist Fig. 7 beigefügt, in welcher an einer kleinen Vene ein ziemlich umfangreicher wandständiger Thrombus das Lumen bis auf einen schmalen Flüssigkeitsstrom verengt, und welche in demselben (außer körniger Fibrinmasse) an vielen Stellen dichtgedrängte runde Leukozyten und nur hier und da Spindelzellen, meist in Gruppen von 2—4 Exemplaren, zeigt.

Über 85 in der geschilderten Weise an der Froschzunge angestellte Versuchsgruppen habe ich genauere Notizen gemacht. Die quantitative Beteiligung der Spindelzellen an der Thrombenbildung verteilt sich in ihnen derart: daß bei 4 Fällen in den zu beobachtenden Thromben überhaupt keine Spindeln entdeckt werden konnten, bei 25 Fällen die Anzahl derselben nur gering oder höchstens mäßig zu nennen war, in weiteren 44 Fällen zwar viel Spindeln in den Thromben vorhanden waren, aber an allen Stellen deren Minorität den runden Leukozyten gegenüber mit Evidenz festzustellen war, und endlich nur in 12 Fällen stellenweise eine Majorität von Spindeln gegenüber den runden Weißen gezählt werden konnte. Auch ist für diese letzten Fälle noch zu betonen, daß der genannte Befund sich meist nur auf einen einzigen Thrombus bezog, während in anderen gleichzeitig erzeugten Pfröpfen das gewöhnliche Überwiegen der runden Leukozyten bestand. Auch betrug die Majorität der Spindeln niemals mehr als 3—4 : 1, so daß in etwas größeren Thromben die Zahl der runden Weißen auch hier eine noch recht beträchtliche war.

Ich hebe noch hervor, daß bei einer nicht kleinen Zahl solcher Fälle, welche eine besonders geringe Beteiligung der Spindeln an der Thrombenbildung zeigten, die durch den Versuch gesetzte Läsion der kleinen Gefäße eine nach der allgemeinen Annahme für die Anhäufung von Spindelzellen anscheinend besonders günstige war. So fand sich namentlich wiederholt dabei eine scharfe Einknickung der Gefäßwand mit dahinter liegender aneurysmaähnlicher Ausbuchtung des Lumen, also Zustände, welche infolge der durch sie gesetzten akuten Stromverlangsamung und Wirbelbewegung nach Ansicht mancher Beobachter die Ansammlung von Spindelzellen möglichst befördern sollen.

Bei den erfahrungsgemäß sehr schwankenden Werten des Gehaltes des Froschblutes an Spindelzellen ist es auch nicht überflüssig, zu bemerken, daß die Armut der Thromben an Spindeln bei der Mehrzahl der Versuche nicht daraus erklärt werden kann, daß das Blut der betreffenden Tiere an diesen Elementen im allgemeinen sehr arm gewesen wäre. Um eine etwaige derartige Annahme zu widerlegen, habe ich in einer Reihe von Fällen bei der dem Thrombusversuch bald folgenden Tötung des Tieres das dem noch lebenden Herzen entnommene Blut untersucht und in ihm jedesmal eine gewisse (zum Teil sehr reichliche) Zahl von Spindelzellen feststellen können.

Einen gewissen Unterschied in der Beteiligung der Spindeln an

der Thrombenbildung scheinen nun allerdings die verschiedenen Gefäßgebiete des Körpers zeigen zu können. In einer kleineren Reihe von Fällen habe ich neben den Zungenbeobachtungen vergleichende Thrombusversuche am Mesenterium derselben Frösche, ganz nach dem von den früheren Beobachtern geübten Verfahren, angestellt. Indem ich von den Fällen absehe, bei welchen die in den kleinen Mesenterialgefäßen durch die lokale Kompression erzeugten Thrombosierungen (was leicht geschieht) viel umfangreicher als in der Zunge waren, behalte ich 5 derartige Versuche, in denen es gelang, an beiden Stellen ungefähr gleichgroße wandständige Thromben zu erhalten. Bei 4 von diesen Beispielen zeigte sich nun, namentlich im Anfangsstadium der Thrombenbildung, stellenweise eine stärkere Beteiligung der Spindelzellen, als in den analogen Vorgängen an der Zunge desselben Tieres, so daß häufig in kleinen Thromben ein deutliches Überwiegen der Spindeln vor den runden Leukozyten zu konstatieren war. Bei dem 5. Fall blieben allerdings in größeren wie kleineren Thromben die Spindeln in der Minorität. Und auch bei jenen ersten Fällen kam das Überwiegen derselben meist nur bei der ersten Anlage der Thromben zur Geltung, während bei deren Vergrößerung bald in überwiegender Zahl runde Weiße hinzutraten. Auch fanden sich neben solchen kleinen Spindelzellenthromben häufig an anderen Stellen desselben Mesenterium kleine Leukozytenthromben, in denen z. B. neben 30—40 runden Leukozyten keine oder nur einige wenige Spindeln enthalten waren.

Immerhin scheint in den Mesenterialgefäßen des Frosches eine größere Tendenz der Spindelzellen, bei Stromverlangsamung und Läsion der Gefäßwand sich letzterer anzulagern, vorhanden zu sein, als im Gefäßgebiet der Zunge. Und dieser lokale Unterschied kann vielleicht zum Teil (nicht vollständig) die Differenz meiner Ergebnisse von den Angaben anderer Beobachter, namentlich von Eberth und Schimmelbusch, erklären. Worin dies verschiedene Verhalten der Spindelzellen seinen Grund hat, ist bei der Unkenntnis über den Ort und die Art der Entstehung dieser Elemente vorläufig wohl unklar. Nur scheinen, was zu erwähnen ist, auch bei normaler Zirkulation in den Mesenterialgefäßen verhältnismäßig mehr Spindelzellen als in der Zunge vorhanden zu sein.

Eine ähnliche Art von Differenz tritt auch bei Vergleich der Thrombosierungsvorgänge in kleinen Arterien und Venen hervor. Dieser Vergleich drängt sich bei den Thromboseversuchen öfters von selbst auf, indem durch dieselbe Kompression in einem in geringer Entfernung von einander parallel laufenden Gefäßpaar

(Arterie und Vene) gleichzeitig eine Thrombosierung angeregt werden kann. In 10 solchen Fällen konnte ich genaue vergleichende Schätzung der Zellenmenge anstellen. Dieselbe ergab in der Mehrzahl der Fälle (8 mal) ein Überwiegen der Spindelzellen in den Thromben der Arterien gegen diejenigen der Venen, während 1 mal das Verhältnis ungefähr gleich war und 1 mal der Venenthrombus mehr Spindeln als die Arterie zeigte. Die Beteiligung der Spindeln an der Thrombusbildung war dabei in 6 Fällen (5 mal in der Arterie, 1 mal in der Vene) so groß, daß die Elemente die runden Leukozyten an Zahl direkt übertrafen.

Diese Beobachtungen stehen übrigens mit den Angaben einiger Autoren über Differenzen des Verhältnisses von Spindeln und anderen weißen Blutzellen in verschiedenen Bezirken des normalen Gefäßsystems in einem gewissen Gegensatz. So schätzt namentlich Hlava (l. c.) nach seinen Erfahrungen die Häufigkeit der Spindeln im arteriellen Blut (1 : 10—15 weißen Blutkörperchen) beträchtlich geringer, als in dem venösen (1 : 6—10 weißen Blutkörperchen).

Wie aber diese lokalen Unregelmäßigkeiten der Blutbefunde auch zu erklären seien, sie ändern die von mir in Übereinstimmung mit verschiedenen neueren Beobachtern gemachte überzeugende Erfahrung nicht ab: daß bei Bildung der experimentell hervorgebrachten endovaskulären weißen Thromben die Spindelzellen weit davon entfernt sind, die alleinige oder auch nur stark überwiegende Rolle zu spielen, daß vielmehr neben ihnen den runden Leukozyten immer ein wesentlicher, oft der größere Teil der Mitwirkung zufällt. — Durch diese Erfahrung kann auch wieder die Ansicht nur befestigt werden, daß die Spindelzellen für nichts anderes, als eine gewisse Art der Leukozyten anzusehen sind.

Nach allem Vorangegangenen ist somit die kleine Reihe von Ergebnissen, welche ich meinen früheren Beobachtungen entnehmen konnte, geeignet, die Frage nach dem Verhältnis der spindelförmigen Blutzellen gewisser Tierklassen zu den Plättchen des Säugetierblutes in übereinstimmendem Sinn zu beleuchten. Gegen die Analogie beider Elemente sprechen, wie oben ausgeführt wurde, sowohl die meisten anatomischen Charaktere der Spindelzellen (zu welchen meine Beobachtungen noch den den roten Blutkörperchen gegenüber ausgesprochenen Phagozytismus hinzugefügt haben) wie auch das Auftreten unverkennbarer Analoga der Plättchen im Blut anämisch gemachter Kaltblüter. Ferner ist die Stütze, welche die Annahme einer

Gleichwertigkeit beider Elemente nach verschiedenen Beobachtern durch die Beteiligung der Spindeln an der endovaskulären Gerinnung erhalten soll, nach den letzten obigen Auseinandersetzungen hinfällig geworden.

Als Endresultat dieser Betrachtungen bin ich daher wohl berechtigt, den oben angedeuteten Schluß zu formulieren: daß ich nach meinen Erfahrungen (mit ähnlichen Angaben neuerer Beobachter zusammengenommen) keinerlei Beweis dafür vorliegen sehe, daß die Spindelzellen im Blut der mit gekernten roten Blutkörperchen ausgestatteten Tierklassen als Analoga der Plättchen des Säugetierblutes anzusehen sein sollten.

Auf die Frage, inwiefern ich berechtigt bin, meine alte Auffassung der Blutplättchen als Abkömmlingen der Leukozyten gegenüber den neueren abweichenden Angaben, namentlich auch denjenigen, welche jene als selbständige zellige Gebilde hinstellen, festzuhalten, gedenke ich demnächst in einer anderen Mitteilung näher einzugehen.

Berlin, Januar 1904.

Erklärung der Abbildungen auf Tafel I.

Fig. 1. Aus dem (in Methylviolett-Salzlösung aufgefangenen) Blut eines durch wiederholte Blutentziehungen anämisch gemachten Frosches: verschiedene Formen von Blutplättchen (aus einer Reihe von Präparaten zusammengestellt). Vergr. Seibert 1/VII (Wasser-Imm.).
- a) Homogen erscheinende Plättchen (zum Teil in Seitenansicht).
- b) Plättchen mit Vakuolen.
- c) Granulierte Plättchen und solche mit hellem Zentrum.
- d) Plättchen, deren Protoplasma an einer (meist zentralen) Stelle tiefer als im übrigen Teil gefärbt ist, zum Teil ein kernähnliches Bild gebend.

Fig. 2. Ebendaher: Lagerung von Blutplättchen in der Umgebung von Leukozyten (aus mehreren Präparaten zusammengestellt). Vergr. Seibert 1/VII.
- a) 2 Leukozyten, die kranzförmig von Blutplättchen umgeben werden.
- b) Einige Leukozyten, an deren Kontur ein oder mehrere Blutplättchen mit einer Ecke oder Kante haften.
- c) 2 Leukozyten, deren Kontur mit je einem Blutplättchen fadenförmig verbunden ist.

Fig. 3. Aus dem Blut einer durch Blutentziehungen anämisch gemachten Kröte: eine Reihe von Leukozyten und Blutplättchen (aus einem Präparat zusammengestellt).

Bei a: 2 Leukozyten (der eine im Zerfall begriffen) mit mehreren angelagerten Blutplättchen.

Bei b: 4 kleine einkernige granulafreie Leukozyten, deren Protoplasma auffallend wenig tingiert ist und neben dem Kern einen oder mehrere

Innenkörper, die den Blutplättchen durchaus ähnlich sehen, eingelagert enthält.

Bei c entsteht an dem einen derselben der Eindruck des Ausschlüpfens eines solchen blutplättchenähnlichen Körperchens. Vergr. Seibert 1/VII.

Fig. 4. Analoge Übergangsbilder zwischen zerfallenden körnigen Leukozyten und Blutplättchengruppen
a) aus dem frischen (in Methylviolett aufgefangenen) Herzblut eines durch Blutentziehungen anämisch gemachten Kaninchens und
b) aus dem (ungefärbten) Blut eines auf dieselbe Weise anämisch gemachten Frosches. Vergr. Seibert 1/VI.

Fig. 5. Aus dem Blut einer (anscheinend kranken) Kröte: Zwischen den Blutkörperchen neben 2 wohl als Blutplättchen aufzufassenden, länglich runden Körperchen eine Reihe verschieden großer hyaliner (albuminöser?) Kugeln. Vergr. Seibert 1/VII.

Fig. 6. Hämoglobinkugeln enthaltende Spindelzellen des Froschblutes (aus mehreren Präparaten zusammengestellt). In einer derselben (a) 2 Hämoglobinschollen. In 2 anderen (b) auch die Umgebung der eingelagerten Kugeln hell hämoglobingefärbt. Vergr. Seibert 1/VII.

Fig. 7. Wandständiger Kompressionsthrombus innerhalb einer kleinen Vene der Froschzunge (nur einen schmalen zentralen Blutstrom frei lassend): In demselben sind neben schwach gekörnter Fibrinmasse dicht gedrängte runde Leukozyten und nur hier und da einige Spindelzellen, meist in Gruppen von 2—4, zu erkennen. Vergr. Seibert 1/III.

XIII.

Aus dem pharmakologischen Institut zu Kyoto.

Untersuchungen über die Saponinsubstanzen der Dioscorea Tokoro Makino.

Von

J. Honda, Assistenten des Instituts.

In der Familie Dioscoreaceae, in welcher bisher schon ca. 150 Arten der tropischen und warmen Zonen bekannt sind, finden sich häufig Arten mit knolligen Rhizomen, welche reich an Stärkemehl sind und manchen Bewohnern der heißen Zone wichtige Nahrungsmittel liefern. Deshalb werden einzelne Arten derselben in den Tropen allgemein kultiviert. Es gibt auch eine Anzahl Dioscorea-Arten, deren Knollen ein bitteres oder scharfes Prinzip enthalten. Das letztere läßt sich bei einigen durch Mazerieren oder Kochen mit Wasser oder durch Rösten leicht beseitigen, wodurch jene zu sehr nahrhaften Stoffen werden[1]. Aber es gibt noch mehrere Arten, welche trotz solcher Behandlungen noch giftig bleiben[2]. Was die Natur der giftigen Bestandteile solcher Dioscorea-Arten betrifft, so ist sie noch sehr wenig bekannt. Heckel und Schlagdenhauffen[3] wiesen in den oberirdischen Knollen von Dioscorea bulbifera ein in Wasser und Alkohol lösliches Glykosyd nach, das auf Frösche lähmend wirkt. Nach Plugge und Schutte[4] enthält der Rhizom von Dioscorea hillusta Bl. ein Alkaloid, Dioscorin, dessen Wirkung auf den tierischen Organismus eine krampferregende

---

1) Vergl. Rosenthal, Synopsis plantarum diaphoricarum. S. 105. 1862, und Dragendorff, Die Heilpflanzen der verschiedenen Völker und Zeiten. S. 135. 1898.

2) P. Plugge et H. W. Schutte, Archives internationales de pharmacodynamie et de thérapie. Vol. IV. p. 39. 1898.

3) Heckel und Schlagdenhauffen, Jahresbericht der Pharmacie. Jahrg. 27 (1892). S. 82.

4) P. Plugge et H. W. Schutte, loc. cit.

ist und der des Pikrotoxins gleicht. W. Ch. Kalteyer[1]) fand in der Wurzel von Dioscorea villosa eine braune amorphe Substanz, deren Zugehörigkeit zu den Saponinsubstanzen durch die mit Wasser stark schäumenden und bitter und scharf schmeckenden Eigenschaften als wahrscheinlich erschien, die er aber weder rein darstellte noch weiter untersuchte.

Dioscorea Tokoro Makino[2]) (der japanische Name: Oni-Dokoro, Oni-Tokoro oder kurz Tokoro), eine von den in Japan vorkommenden 6 Arten der zur Familie Dioscoreaceae gehörenden Gattung Dioscorea, wird allgemein von den Japanern und zwar schon seit früheren Zeiten zum Fischfang benutzt. Die Verwendung zum Fischfang geschieht in der Weise, daß die zerquetschten Wurzeln ins Wasser geworfen werden, worauf nach sehr kurzer Zeit die Fische betäubt an die Oberfläche kommen, wo man sie mit Leichtigkeit fängt. Wie meine Untersuchung nun ergab, verleiht diese kohlenhydratreiche, scharf und bitter schmeckende Wurzel, in Wasser gebracht, diesem stark schäumende Eigenschaft, was die Gegenwart einer Saponinsubstanz, welche bekanntlich an Fischen ungemein heftig wirkt und sehr oft die Wirkung der als Fischgift verwendeten Pflanzen bedingt, sehr wahrscheinlich macht. Nach weiteren Untersuchungen wurden darin zwei neue Saponinsubstanzen, eine kristallisierbare und eine amorphe gefunden, von denen ich für die erstere den Namen **Dioscin** und für die letztere die Bezeichnung **Dioscorea-Sapotoxin** vorschlagen will.

Seit J. C. C. Schrader im Jahre 1808 aus der Wurzel von Saponaria officinalis L. zum erstenmal ein Glykosid, dem er den Namen Saponin gab, erhalten hatte, wurde eine ganze Reihe von Körpern, die sich diesem sehr ähnlich verhalten, von mehreren Autoren, besonders von Kobert[3]) und seinen Schülern[4]) und neuer-

1) W. Ch. Kalteyer, The American journal of Pharmacy. Vol. LX (fourth series, Vol. XVIII). p. 554. 1888.

2) Die ausführliche Beschreibung der Pflanze findet sich in: T. Makino, Observation on the flora of Japan. The botanical magazine. Vol. XV. Tokyo 1901.

3) Kobert, dieses Archiv. Bd. XXIII. S. 233. 1887.

4) Dmitrij Pachorukow, Arbeiten des pharmakolog. Instituts zu Dorpat. Bd. I. S. 1. 1888. — Joseph Atlaß, ebenda. Bd. I. S. 57. — Nicolai Tufanow, ebenda. Bd. I. S. 100. — Nicolai Kruskal, ebenda. Bd. VI. S. 1. 1891. — Derselbe, ebenda. Bd. VI. S. 89. — Witold v. Schulz, ebenda. Bd. XIV. S. 1. 1896. — Derselbe, ebenda. Bd. XIV. S. 80. — Derselbe, Pharmazeut. Zeitschrift für Rußland. XXXIII. Jahrg. S. 801. 1894.

dings von Weil[1]) in verschiedenen Pflanzenfamilien gefunden. Da diese „Saponine" nicht nur in ihren chemischen Zusammensetzungen und physikalischen Eigenschaften von einander abweichen, sondern auch in bezug auf die pharmakologischen Wirkungen quantitativ sehr verschieden sind, so schien es mir nicht ohne Interesse, auch diese neuen Saponine aus meiner Pflanze näher zu charakterisieren und mit den schon bekannten zu vergleichen.

1. Chemisches.

A. Dioscin.

1. Darstellungsmethode: Die an der Luft getrockneten und zerschnittenen Wurzeln wurden mit genügenden Mengen von 96 prozentigem Alkohol wochenlang bei Zimmertemperatur ausgezogen Die Extraktion wurde einige Male mit neuen Mengen Alkohol wiederholt. Von den vereinigten, weingelb gefärbten alkoholischen Auszügen wurde der größte Teil des Alkohols abdestilliert. Dieser dunkelbraun gefärbte, sauer reagierende und noch dünnflüssige Rückstand wurde allmählich mit ca. der dreifachen Menge Wasser verdünnt, wobei ein hellgelber, lehmartiger Niederschlag sich bildete, welcher vorwiegend aus Harz und rohem Dioscin bestand. Denselben abzufiltrieren gelang mir nicht, weil die Poren des Filters sich schnell verstopften und beim Filtrieren mittelst der Wasserstrahlpumpe starkes Schäumen eintrat. Es wurde deshalb die ganze Masse zum Absetzen über Nacht stehen gelassen und dann die klare, gelbliche Flüssigkeit abdekantiert. Der Niederschlag wurde darauf in siedendem, 96 prozentigem Alkohol gelöst, wieder mit Wasser gefällt, über Nacht stehen gelassen und die klare Flüssigkeit abdekantiert. Durch Wiederholung des obigen Verfahrens wurde schließlich das Dioscin ziemlich gereinigt. Es wurde darauf in möglichst kleinen Mengen Alkohol in der Wärme gelöst und der freiwilligen Verdunstung überlassen. Nach mehreren Tagen bildeten sich am Boden und an der Wand des Becherglases in der Form kleiner Anhäufungen reichliche Kristalle. Durch mehrmaliges Umkristallisieren aus starkem Alkohol wurde das Dioscin völlig farblos und rein erhalten.

2. Eigenschaften: Das aus Alkohol kristallisierte Dioscin bildet weiße, seidenglänzende, radialgruppierte Nadeln. Beim Erbitzen im Kapillarrohr fängt das Dioscin bei 247° C. allmählich zu schmelzen

[1]) Ludwig Weil, Beiträge zur Kenntnis der Saponinsubstanzen und ihrer Verbreitung. Inaugural-Dissertation. Straßburg 1901.

an, um sich gegen 250° C. zu einer bräunlichen Flüssigkeit umzuwandeln. In kaltem Wasser ist es so gut wie unlöslich, in kochendem löst sich eine Spur desselben zu einer schwach opalisierenden, schäumenden und neutral reagierenden Flüssigkeit auf. Durch seine große Schwerlöslichkeit im Wasser unterscheidet es sich von den meisten anderen Saponinsubstanzen und steht in dieser Beziehung besonders dem Parillin[1]), Yacca-Saponin[2]) und Melanthin[3]) sehr nahe. In verdünnten Mineralsäuren und Ätzalkalien ist es nicht merklich besser löslich als in Wasser. Das Dioscin ist leicht löslich in absolutem Alkohol, Weingeist jeder Stärke, Methylalkohol und Eisessig; etwas löslich in Chloroform; schwerlöslich in Amylalkohol und Azeton; unlöslich in Äther und Petroleumäther. Aus alkoholischer Lösung scheidet sich das Dioscin durch Zusatz von Wasser in Form feiner Kristallnadeln wieder aus. Die alkoholische Lösung des Dioscins dreht die Polarisationsebene nach links. Mehrere Stunden mit Wasser gekocht, liefert das Dioscin eine Flüssigkeit, die Fehlingsche Lösung etwas reduziert. Kocht man das Dioscin mit verdünnter Mineralsäure, so entsteht unter Abspaltung rechtsdrehenden Zuckers ein Körper, der aus Alkohol in Blättchen kristallisiert und in Äther, Alkohol, Methylalkohol und Benzol leicht löslich ist.

Mit Essigsäureanhydrid und entwässertem Natriumazetat 3 Stunden lang bei 110—120° C. erhitzt, geht das Dioscin in eine Azetylverbindung über, die eine farblose, amorphe Masse darstellt und in Äther, Chloroform, Benzol, Alkohol und Eisessig leicht löslich ist.

Über das Verhalten des Dioscins zu einigen Reagentien ist folgendes zu bemerken.

Konzentrierte Schwefelsäure löst das Dioscin erst mit hellgelber Farbe klar auf, die Farbe wird allmählich rotgelb und geht dann in dunkelrot und endlich in violett über. Nach einiger Zeit verschwindet die Farbe unter Abscheidung gelber Flocken. Die ganze Farbenleiter dauert in der Regel 4—6 Stunden und kann durch Aufspritzen von einigen Tropfen Wasser beschleunigt werden.

Vorsichtiger Zusatz von doppeltchromsaurem Kalium zu einer Lösung von Dioscin in konzentrierter Schwefelsäure läßt an der Berührungsstelle einen intensiv grünen Ring entstehen.

---

1) Witold und Schulz, Arbeiten des pharmakologischen Instituts zu Dorpat. Bd. XIV. S. 20. 1896.

2) Dieselben, ebenda. Bd. XIV. S. 109 und Pharmazeutische Zeitschrift für Rußland. XXXIII. Jahrg. S. 803. 1894.

3) Dieselben, Arbeiten des pharmakolog. Instituts zu Dorpat. Bd. XIV. S. 111. 1896 und Pharmazeut. Zeitschr. f. Rußland. XXXIII. Jahrg. S. 801. 1894.

Kaliumpermanganathaltige konzentrierte Schwefelsäure nimmt beim Einstreuen von Dioscin eine violette Färbung an.

Frisch bereitetes Fröhdesches Reagens löst das Dioscin mit schwach gelbroter Farbe, die allmählich in dunkelviolett übergeht; nach einiger Zeit erfolgt Abscheidung brauner Flocken.

Konzentrierte Salpetersäure löst das Dioscin zur schäumenden, gelblichen Flüssigkeit auf. Beim Erwärmen wird die Farbe noch intensiver.

Konzentrierte Salzsäure löst das Dioscin zur opalisierenden und schäumenden Flüssigkeit auf; beim Kochen scheiden sich weiße Flocken ab.

Die Dioscinkristalle sind zwar nicht zerfließlich, ziehen aber die Feuchtigkeit energisch an, so daß das Gewicht der an der Luft liegenden Substanz je nach dem Wassergehalt der Luft sehr variabel ist. Über Schwefelsäure getrocknet, verlieren sie langsam aber vollständig ihr Kristallwasser. Die Gewichtskonstanz wird dabei erst nach mehreren Wochen erreicht. In Vakuum über Schwefelsäure auf 100° C. erhitzt, werden sie schon in einigen Stunden kristallwasserfrei.

1. 4,4635 g Substanz verlieren über Schwefelsäure, 2 Monate lang getrocknet, 0,4475 g H_2O. Das weitere Erhitzen auf 110° C. bewirkt keine Gewichtsabnahme.

2. 0,8795 g Substanz verlieren in Vakuum über Schwefelsäure, bei 100° C. 4 Stunden lang getrocknet, 0,0974 g H_2O. Das weitere Erhitzen bewirkt keine Gewichtsabnahme.

3. 0,6516 g Substanz verlieren in Vakuum über Schwefelsäure bei 100° C. 3½ Stunden lang getrocknet 0,0637 g H_2O. Weiteres Erhitzen auf 110° C. gibt keine Gewichtsabnahme.

Der Kristallwassergehalt des Dioscins ist also:

1.	10,02 Proz.
2.	11,07 „
3.	9,77 „
im Mittel:	10,28 Proz.

Das Dioscin enthält keinen Stickstoff und verbrennt aschenfrei. Die Elementaranalyse des kristallwasserfreien Dioscins ergab folgendes:

Präparat A: 0,2325 g Substanz geben 0,5203 g CO_2 = 0,1419 g C und 0,1750 g H_2O = 0,0194 g H.

Präparat B: 0,2762 g Substanz geben 0,6190 g CO_2 = 0,1688 g C und 0,2050 g H_2O = 0,0227 g H.
0,2033 g Substanz geben 0,4559 g CO_2 = 0,1243 g C und 0,1495 g H_2O = 0,0166 g H.

	C	H
Präparat A:	61,03 Proz.	8,34 Proz.
Präparat B:	61,12 „	8,22 „
	61,14 „	8,16 „
im Mittel:	61,10 Proz.	8,24 Proz.

Aus diesen Zahlen berechnet sich die Formel:



$C_{24}H_{38}O_9$.

	Berechnet	Gefunden
C	61,27	61,10
H	8,08	8,24.

Das Molekulargewicht für diese aufgestellte Formel beträgt 470. Die Molekulargewichtsbestimmung nach der Gefriermethode von Beckmann, Eisessig als Lösungsmittel benutzt, ergab folgende Resultate:

1. 0,338 g Substanz, in 20,21 g Eisessig gelöst, erniedrigen den Gefrierpunkt um 0,125° C.

2. 0,642 g Substanz, in 20,21 g Eisessig gelöst, erniedrigen den Gefrierpunkt um 0,221° C.

Daraus nach der Formel $M = 38{,}6 \frac{p}{t}$ berechet:

1:	2:	im Mittel:
516	554	535.

Von allen möglichen Formeln, die sich aus diesem gefundenen Molekulargewichte berechnen lassen, stimmt die oben aufgestellte Formel mit den Resultaten der Elementaranalyse am besten überein, da das Dioscin 3 Molekül Kristallwasser enthält:



$C_{24}H_{38}O_9 + 3H_2O$. Mol.-Gewicht = 524.

Berechnet	Gefunden im Mittel
10,30 Proz.	10,28 Proz. Kristallwasser.

B. Dioscorea-Sapotoxin.

1. Darstellungsmethode: Die von mir benutzte Darstellungsmethode für das Sapotoxin meiner Pflanze war die Kombination der Bleimethode von Kobert und Pachorukow[1]) und der Magnesiamethode von Greene[2]).

Die zerschnittenen Wurzeln wurden 5—6mal nacheinander je 3 Stunden lang mit ca. der fünffachen Menge Wasser auf freiem

1) Pachorukow, Arbeiten des pharmakologischen Instituts zu Dorpat. Bd. I. S. 4. 1888.

2) Greene, The American journal of pharmacy. Vol. 50. 1878; referiert in der Arbeit von Rosenthaler, Archiv der Pharmacie. Bd. 240 S. 60. 1902.

Feuer ausgekocht. Die vereinigten, sauer reagierenden Dekokte wurden mit neutralem, essigsaurem Blei im Überschuß versetzt. Es entstand dabei eine reichliche graue Fällung, worin sich keine der Quillajasäure analoge Verbindung nachweisen ließ. Nach dem Absetzen des Niederschlags wurde derselbe abfiltriert. Nachdem man sich überzeugt hat, daß darin neutrales Bleiazetat keinen Niederschlag mehr gab, wurde das Filtrat, welches gelb gefärbt war, mit basisch essigsaurem Blei im Überschuß versetzt, wobei zunächst eine Trübung, nach längerem Stehen und Umrühren ein voluminöser, gelber Niederschlag sich bildete, der aus einer Verbindung von Sapotoxin mit Bleioxyd besteht. Das Filtrat enthielt jetzt nichts Saponinartiges mehr, sondern nur noch durch ammoniakalischen Bleiessig fällbare Substanz, welche ich nicht weiter untersucht habe. Der durch das Dekantieren von der Flüssigkeit getrennte Niederschlag wurde jetzt mit bleiessighaltigem Wasser erst durch Dekantieren, dann auf dem Filter gut ausgewaschen. Das Waschen wurde so lange fortgesetzt, bis eine Probe des Filtrates bei Zusatz von ammoniakalischem Bleiessig sich nicht mehr trübte. Alsdann wurde der Niederschlag noch mit Alkohol ausgewaschen, wodurch er die Neigung, zu Klumpen zusammenzubacken, verliert und eine pulverige Beschaffenheit annimmt. Hierauf wurde zur Entfernung der Hauptmenge des Bleies mit verdünnter Schwefelsäure versetzt, wobei man jeden Überschuß der Säure vermeiden muß. Wenn letzteres der Fall ist, so muß die freie Schwefelsäure durch Zusatz von Bleikarbonat entfernt werden. Das Filtrat vom Bleisulfat wurde zur Entfernung des Bleirestes mit Schwefelwasserstoff behandelt. Das gelbgefärbte Filtrat vom Schwefelblei wurde auf dem Wasserbade bei gelinder Wärme zur Trockne eingedampft, der Verdampfungsrückstand in kochendem, absolutem Alkohol gelöst und heiß filtriert. Das Filtrat wurde nach dem Erkalten so lange mit absolutem Äther versetzt, als noch ein Niederschlag entsteht. Der entstandene flockige Niederschlag wurde möglichst schnell abfiltriert und im Vakuum über Schwefelsäure getrocknet. Das so gewonnene Rohsapotoxin ist noch ziemlich gelb gefärbt. Da diese Farbe der weiteren Reinigung, nämlich Auflösung in heißem absolutem Alkohol und Fällen durch Äther, Trotz bot, so mußten andere Reinigungsverfahren versucht werden. Nach mehreren Versuchen erwies sich die Magnesiamethode von Greene als die beste zur Reinigung meines Sapotoxins.

Das gelbe Rohsapotoxin wurde in ca. der hundertfachen Gewichtsmenge Wasser gelöst und mit der fünffachen Gewichtsmenge Magnesiumoxyd versetzt und auf dem Wasserbade bei gelinder Wärme

zur Trockne gebracht, die getrocknete Magnesiamasse dann fein zerrieben und mit absolutem Alkohol mehrmals durch Kochen ausgezogen. Von den vereinigten Auszügen wurde der Alkohol abdestilliert, der Rückstand in kleinen Mengen kochenden absoluten Alkohols gelöst, heiß filtriert und das Filtrat durch absoluten Äther gefällt. Der abgeschiedene weiße, flockige Niederschlag wurde möglichst rasch auf einem gehärteten Filter gesammelt, mit ätherhaltigem Alkohol gewaschen und dann im Vakuum über Schwefelsäure getrocknet. Durch mehrmaliges Umfällen der alkoholischen Lösung mittelst Äther wurde schließlich das Dioscorea-Sapotoxin völlig farblos erhalten.

2. Eigenschaften: Das Dioscorea-Sapotoxin bildet in reinem Zustande ein schneeweißes, amorphes Pulver, welches an der Luft rasch zur klebrigen dicken Masse zerfließt. Das Dioscorea-Sapotoxin schmilzt bei 172° C. In Wasser löst es sich zur klaren, schwach gelblichen, stark schäumenden Flüssigkeit; ebenso in ätz- und kohlensauren Alkalien. Das Schäumen ist noch bei einer Verdünnung 1:200000 wahrnehmbar. Die wässrige Lösung ist linksdrehend; sie neigt zur Pilzbildung. In absolutem Alkohol, Weingeist jeder Stärke und Methylalkohol löst es sich, zumal beim Erwärmen, leicht auf. In Äther, Chloroform, Amylalkohol, Azeton, Petroleumäther und Schwefelkohlenstoff ist es fast unlöslich. Die wässrige Lösung reduziert erst nach vorhergehendem Kochen mit verdünnten Säuren die Fehlingsche Lösung, wobei sich ein Körper bildet, der in Äther und Alkohol sehr leicht löslich, in Wasser aber unlöslich ist.

Mit Benzoylchlorid und Natronlauge nach der Baumannschen Methode behandelt, entsteht der Benzoylester des Dioscorea-Sapotoxins. Er ist eine farblose, amorphe Masse und leicht löslich in Äther, Chloroform und Benzol, unlöslich in Wasser.

Das Dioscorea-Sapotoxin verhält sich gegen konzentrierte Schwefelsäure, auch beim Zusatz von Kaliumbichromat, Kaliumpermanganat oder Ammoniummolybdat, ganz wie Dioscin.

Konzentrierte Salpetersäure löst das Dioscorea-Sapotoxin mit gelber Farbe ganz klar auf; ebenso konzentrierte Salzsäure. Beim Erwärmen trübt sich die salzsaure Lösung und färbt sich rubinrot, auf Zusatz von etwas Wasser scheiden sich weiße Flocken ab. Konzentrierte Essigsäure löst es leicht zur klaren, farblosen Flüssigkeit.

Verdünnte Säuren lösen das Sapotoxin leicht und bilden beim Kochen einen flockigen Niederschlag; eine Ausnahme machen die Salpeter-, Essig- und Phosphorsäure.

Die Dioscorea-Sapotoxinlösung gibt mit Millonschem Reagens in der Kälte eine weiße Trübung, sie entfärbt Chamäleonlösung.

Kaltgesättigte Schwefelammoniumlösung ruft in der wässrigen Lösung des Dioscorea-Sapotoxins weißen, flockigen Niederschlag hervor.

Das Dioscorea-Sapotoxin ist stickstofffrei. Beim Veraschen hinterließ das eine Präparat (A) 3,45 Proz., das andere (B) 5,74 Proz. Asche. Die Elementaranalyse der aschenfrei berechneten Substanz ergab folgendes:

Präparat A: 0,2035 g Substanz geben 0,4337 g CO_2 = 0,1183 g C und 0,1528 g H_2O = 0,0170 g H.

Präparat B: 0,1868 g Substanz geben 0,3962 g CO_2 = 0,1081 g C und 0,1374 g H_2O = 0,0152 g H.
0,1786 g Substanz geben 0,3808 g CO_2 = 0,1038 g C und 0,1334 g H_2O = 0,0148 g H.

	C	H
Präparat A:	58,13 Proz.	8,35 Proz.
Präparat B:	57,86 "	8,13 "
	58,12 "	8,28 "
im Mittel:	58,03 Proz.	8,25 Proz.

Die Molekulargewichtsbestimmung nach der Gefriermethode von Beckmann ergab folgenden Wert:

0,211 g Substanz, in 21,1 g Eisessig gelöst, erniedrigen den Gefrierpunkt um 0,074° C.

Daraus: M = 521.

Unter Zugrundelegung dieser Zahl berechnet sich aus den Resultaten der Elementaranalyse die Formel:



$C_{23}H_{38}O_{10}$.

	Berechnet	Gefunden
C:	58,22	58,03
H:	8,01	8,25
Molekulargewicht:	474	521.

Es wurde zuerst von Flückiger[1]) versucht, die verschiedenen Saponinkörper unter eine allgemeine Formel zu bringen. Er nahm als solche die Formel $C_nH_{2n-10}O_{18}$ an. In der Tat sind viele Saponine Glieder dieser Reihe. Es gibt aber noch viele später untersuchte Körper, die der Formel sich nicht anpassen. Für solche hat

1) F. A. Flückiger, Archiv der Pharmazie. Bd. 210. S. 532. 1877.

Kobert[1]) die allgemeine Formel $C_nH_{2n-8}O_{10}$ vorgeschlagen. Die meisten Saponinkörper, welche von Kobert und seinen Schülern und von Weil analysiert wurden, scheinen dieser Reihe anzugehören.

Was meine Saponinkörper anbetrifft, so reiht sich das Dioscorea-Sapotoxin ohne weiteres der Kobertschen Formel an. Will man aber das Dioscin auch in dieser Reihe unterbringen, so muß man von der Formel $C_{24}H_{40}O_{10}$, welche aus der Kobertschen allgemeinen Formel hervorgeht, 1 Molekül H_2O abziehen, um die Dioscinformel zu bekommen.



$$C_{24}H_{40}O_{10} - H_2O = C_{24}H_{38}O_9 \text{ Dioscin.}$$

Abweichungen von Wassergehalt des Saponinmoleküls wurden schon von früheren Autoren angenommen, so daß z. B. Weil[2]) seinem Balanitessaponin die Formel $(C_{18}H_{28}O_{10})_{10} + H_2O$ zukommen lassen will.

2. Pharmakologisches.

Über die Wirkungen der Saponinsubstanzen haben schon mehrere Forscher sehr eingehende Untersuchungen angestellt. Sie zeigen, daß die Saponinkörper verschiedener Abstammung der Qualität nach beinahe gleich wirken, aber in der Intensität der Wirkung von einander abweichen. Ich habe die Wirkung meiner beiden Dioscorea-Saponine noch nicht nach allen Richtungen erforscht. Nur einige Versuche, die ich zur Feststellung und Carakterisierung meiner Substanzen angestellt habe, erlaube ich mir in aller Kürze mitzuteilen.

Es ist eine bekannte Tatsache, daß die Saponinkörper an Fischen besonders stark wirken, aus welchem Grunde die saponinhaltigen Pflanzen in verschiedenen Ländern als Fischfanggift benutzt werden. Ich stellte Lösungen von jedem der beiden von mir dargestellten Saponine und zum Vergleich von käuflichem Merckschen Saponin depuratum im Verhältnis von 1:1000 dar und ließ darin Fische schwimmen und beobachtete, wie lange sie leben. Die Resultate waren folgende:

---

1) In der Arbeit von Nicolai Kruskal, Arbeiten des pharmakologischen Instituts zu Dorpat. Bd. VI. 3. 29. 1891.

2) Weil, loc. cit. S. 57.

Tabelle I. Versuche an Fischen.

	Dioscin [1]		Dioscorea-Sapotoxin		Saponin von Merck	
	Seitenlage nach	Tod nach	Seitenlage nach	Tod nach	Seitenlage nach	Tod nach
Karpfen . . .	45 m	2 h. 40 m.	8 h.	11 h.	3 h. 50 m.	5 h.
Karausche . .	17 m.	40 m.	∞	∞	1 h. 20 m.	5 h. 20 m.
Goldfisch . . .	24 m.	2 h. 30 m.	4 h.	6 h.	8 h.	12 h.
Aal	10 m.	1 h. 30 m.	3 h.	10 h.	3 h.	30 h.
Schmerle . . .	3 h. 30 m.	6 h.	∞	∞	5 h.	∞

Die beiden Substanzen besitzen also deutliche fischtötende Eigenschaft. Sie ist besonders stark beim Dioscin.

Die Tänien sterben auch in Dioscorea-Sapotoxinlösung, sind aber sehr widerstandsfähig, so daß die Taenia serrata in einer 0,25 proz. Lösung, die mit physiologischer Kochsalzlösung bereitet wurde, nach 2 Stunden zwar schwache, aber deutliche Bewegung zeigte und erst am anderen Morgen tot gefunden wurde. Die Kontrolltiere waren noch lange am Leben.

Die Saponinsubstanzen haben in verschiedenem Grade die Eigenschaft, das Blut zu verändern, indem nämlich die roten Blutkörperchen aufgelöst werden, wodurch das Blut lackfarben und dunkler wird. Ich konstatierte diese energische Auflösungskraft meiner Substanz bei Rinder-, Katzen-, Hunde- und Kaninchenblut.

Um zu bestimmen, wie groß diese zerstörende Kraft des Dioscins und Dioscorea-Sapotoxins auf die roten Blutkörperchen ist, stellte ich mit defibriniertem Blut, welches 100fach mit physiologischer (0,75 proz.) Kochsalzlösung verdünnt war, die Versuche an, wobei das Dioscorea-Sapotoxin in physiologischer Kochsalzlösung gelöst, in verschiedenen Mengen zugesetzt wurde. Beim Dioscin wurde einer 1 proz. weingeistigen Lösung desselben so viel physiologische Kochsalzlösung zugesetzt, daß es eine 0,01 proz. Dioscinlösung ausmachte, wobei keine Ausscheidung der Substanz zu befürchten ist. Diese schwach opalisierende, schäumende Flüssigkeit wurde je nach dem Bedarf in verschiedenen Mengen der obigen Blut-Kochsalzmischung zugesetzt[1]).

1) Die wässerige Dioscinlösung wurde durch das Verdünnen der einprozentigen alkoholischen Lösung mit Leitungswasser erhalten. Sie war schwach opalisierend und schäumend. Der Alkohol allein hat in solcher Menge keine Wirkung.

2) Die dabei allerdings in starker Verdünnung zugesetzte minimale Menge Alkohol hat, wie mein Kontrollversuch zeigt, kein hämolytisches Vermögen.

Tabelle II. Hämolytische Wirkung des Dioscins.

Versuchsnummer	Konzentration	Vollständige Auflösung des Blutes trat ein nach
1	1 : 40000	2 Minuten
2	1 : 100000	5 Minuten
3	1 : 200000	6 Minuten
4	1 : 222222	9 Minuten
5	1 : 250000	23 Minuten
6	1 : 285714	23 Minuten
7	1 : 333333	28 Minuten
8	1 : 400000	2½ Stunden
9	1 : 500000	Nach 24 Stunden eine teilweise Auflösung des Blutes bemerkbar.
10	1 : 666666	
11	1 : 1000000	
12	1 : 2000000	
13	1 : 4000000	Nach 24 Std. keine Auflösung bemerkbar.

Tabelle III. Hämolyt. Wirkung des Dioscorea-Sapotoxins.

Versuchsnummer	Konzentration	Vollständige Auflösung des Blutes trat ein nach
1	1 : 500	3 Minuten
2	1 : 1000	13 Minuten
3	1 : 2000	40 Minuten
4	1 : 2222	6 Stunden
5	1 : 2500	Nach 24 Stunden eine teilweise Auflösung des Blutes bemerkbar.
6	1 : 2857	
7	1 : 3333	
8	1 : 4000	
9	1 : 6666	
10	1 : 10000	Nach 24 Std. keine Auflösung bemerkbar.

Wenn man die gewonnenen Resultate mit denen der bisherigen Untersuchungen, welche teils von Schulz[2]) zusammengestellt, und teils von Weil[3]) und Heyl[4]) berichtet wurden, vergleicht, so bekommt man nebenstehende Tabelle.

Wie man aus dieser Tabelle ersehen kann, ist die blutkörperchenlösende Wirkung des Dioscins am stärksten, so daß es darin sogar alle bisher bekannten Saponinkörper weit übertrifft, während das Dioscorea-Sapotoxin nur schwach wirkt. Bemerkenswert ist noch, daß das Parillin und Melanthin, welche in bezug auf ihre physikalischen Eigenschaften, nämlich Unlöslichkeit in Wasser und Kristallisierbarkeit, dem Dioscin sehr nahe stehen, auch ein großes blutkörperchenlösendes Vermögen haben.

1) v. Schulz, Arbeiten des pharmakolog. Instituts zu Dorpat. Bd. XIV. S. 59.
2) Weil, loc. cit.
3) G. Heyl, Archiv der Pharmazie. Bd. 239. S. 465. 1901.

Tabelle IV. Auflösung des mit physiologischer Kochsalzlösung hundertfach verdünnten Rinderblutes durch Saponinkörper, nach der Stärke geordnet.

Name der Substanz	Völlige	Teilweise	Beobachter
	Auflösung der roten Blutkörperchen erfolgt noch bei einer Konzentration des Giftes von		
Dioscin	1 : 400000	1 : 2000000	Honda
Sarsasaponin	1 : 125000	1 : 350000	v. Schulz
Parillin	1 : 100000	1 : 350000	v. Schulz
Melanthin	1 : 100000	—	v. Schulz
Cyclamin	1 : 100000	1 : 285000	Tufanow
Digitonein	1 : 100000	1 : 125000	Kruskal
Digitonin	1 : 80000	1 : 100000	Kruskal
Yucca-Saponin	1 : 75000	1 : 100000	Kruskal
Amorphes Smilasaponin Merck	1 : 50000	1 : 70000	Kruskal
	1 : 50000	1 : 75000	v. Schulz
Herniariasaponin	1 : 40000	—	Kobert
Barringtoniasaponin	1 : 35000	—	Weil
Kristall. Smilasaponin Merck	1 : 30000	1 : 35000	Kruskal
Levant. Sapotoxin	1 : 20000	1 : 50000	Kruskal
Acaciasaponin	1 : 20000	—	Weil
Balanitessaponin	1 : 18000	—	Weil
Illipesaponin	1 : 18000	—	Weil
Agrostemmasapotoxin	1 : 15000	1 : 30000	Kruskal
Colubrinasaponin	1 : 15000	—	Weil
Sapindussapotoxin	1 : 14000	1 : 25000	Kobert
Sapindussaponin	1 : 13000	—	Weil
Senegin	1 : 12000	1 : 32000	Atlas
Aesculussaponin	1 : 12000	—	Weil
Quillajasapotoxin	1 : 10000	1 : 150000	Kobert
Mercksches Saponin	1 : 10000	—	Pachorukow
Cereinsäure	1 : 10000	—	Kobert [1])
Teesaponin	1 : 10000	—	Weil
Solanin	1 : 8300	1 : 120000	Kobert
Quillajasaures Natron	1 : 8000	1 : 100000	Kobert
Saporubrin	1 : 4000	—	v. Schulz
Dioscorea-Sapotoxin	1 : 2222	1 : 6666	Honda
Chamälirin	1 : 700	1 : 800	Kruskal

Wie das Blut werden auch Amöben durch das Saponin zerstört. 1 proz. Dioscorea-Sapotoxinlösung verwandelt sie gleich nach dem Zusatz in eine Detritusmasse. In 0,1 proz. Lösung zeigen sie vor dem Absterben eine lebhaftere Bewegung und werden etwa in 10 Minuten vollständig zerstört.

Wie alle anderen Saponinkörper haben meine Substanzen eine lokal reizende Eigenschaft. Das Dioscin aber, wie sich schon seiner Unlöslichkeit in Wasser wegen erwarten läßt, hat solche nur in geringerem Maße. Es ist nämlich geschmacklos und erzeugt kein Brennen in der Nase und auch kein Niesen. Bringt man aber eine Spur von

1) G. Heyl, loc. cit. S. 472.

Dioscinpulver auf die Conjunctiva, so schwellen die Lider allmählich an, die Conjunctiva rötet sich und es entsteht reichlicher Tränenfluß. Nach einigen Stunden erscheint die Conjunctiva ödematös und die Pupille hochgradig verengt.

Das Dioscorea-Sapotoxin schmeckt intensiv bitter und scharf; selbst bei einer Verdünnung von 1:10000 ist der bittere Geschmack noch wahrnehmbar. Beim Einatmen verursacht es Brennen in der Nase, aber kein Niesen. Einige Tropfen der 2—3 proz. Lösung bringen an den Augen starke Entzündung und nach mehreren Stunden Eiterung hervor.

Per os gegeben, hat das Dioscin am Hunde nur schwache emetische Wirkung, während das Dioscorea-Sapotoxin in mäßigen Gaben fast unwirksam ist.

Versuch 1.

Hund, 7700 g Körpergewicht, 0,75 g Dioscin in den Magen. Nach 25 Minuten erbricht das Tier zweimal. Weiter keine Symptome.

Versuch 2.

Hund, 8600 g Körpergewicht, 0,5 g Dioscorea-Sapotoxin in den Magen. Keine Erscheinung.

Versuch 3.

Katze, 4100 g Körpergewicht, 0,5 g Dioscorea-Sapotoxin in den Magen gegeben. Keine Erscheinung.

Subkutan beigebracht, verursachen die beiden Substanzen an Fröschen außer einer lokalen Reizung, die sich sehr langsam entwickelt, nur schwache Lähmung zentraler Natur und eine Muskelveränderung, welch letztere auch extra corpus beobachtet werden kann, und darin besteht, daß der Muskel vollständig unerregbar ist und in einen Zustand von Starre versetzt wird.

Versuch 4.

Einer Rana esculenta wurde 0,01 g Dioscin in 0,5 ccm physiologischer Kochsalzlösung suspensiert, am Unterschenkel subkutan injiziert. Nach 5 Stunden trat die Schwäche des betreffenden Beines ein und die Haut daselbst war hyperämisch und ödematös angeschwollen. Nach neun Stunden wurde das Bein steif und hart. Der Gastrocnemius verlor gänzlich seine Erregbarkeit. Bei der mikroskopischen Untersuchung desselben wurden der Schwund der Querstreifung und eine ungleichmäßige Verdickung der Fibrillen konstatiert.

Versuch 5.

Ein Froschgastrocnemius wurde in 2 proz. Sapotoxin-Kochsalzlösung gelegt. Er wurde sofort matt und dick. Nach $2^1/_2$ Stunden reagierte er nicht mehr auf elektrischen Reiz, selbst bei übereinander geschobenen Rollen. Mikroskopisch zeigte er die gleiche Veränderung, wie beim obigen Versuch.

Anhangsweise sei noch bemerkt, daß Nerven bei der direkten Berührung mit Sapotoxinlösung ihr Leitungsvermögen verlieren, so daß der in eine 2proz. Sapotoxin-Kochsalzlösung gelegte Nervus ischiadicus in $1^1/_2$ Stunden unerregbar wurde.

Bei Warmblütern ist die Wirkung der subkutan beigebrachten Substanzen fast ausschließlich eine lokale. Das Dioscin wirkt auch in diesem Falle stärker als Sapotoxin, so daß das letztere im Laufe einer Woche nur eine serös-exsudative Entzündung der Injektionsstelle hervorrief, während das Dioscin in dieser Zeit an der Applikationsstelle zur ausgedehnten Abszedierung führte. Bei der Obduktion der subkutan vergifteten und nach mehreren Tagen absichtlich getöteten Tiere wurde außer lokalen Veränderungen nichts Besonderes gefunden.

Die akute Vergiftung bei der intravenösen Injektion kann nur mit Sapotoxin hervorgerufen werden, weil das Dioscin in Wasser unlöslich ist.

Versuch 6.

Ein Kaninchen von 1750 g Körpergewicht bekam 0,1 g = 57 mg pro Kilo Sapotoxin in die Ohrvene. Es traten weder sofort, noch nach mehreren Tagen irgendwelche Krankheitserscheinungen ein.

Versuch 7.

Eine Katze von 2520 g Körpergewicht bekam 0,2 g = 79 mg pro Kilo Sapotoxin in die Halsvene. Keine Erscheinungen.

Versuch 8.

Eine Katze von 1200 g Körpergewicht bekam 0,2 g = 166 mg pro Kilo Sapotoxin in die Halvene. Am nächsten Tage verlor das Tier seine Freßlust und war offenbar nicht ganz wohl. Am dritten Tage war die Erscheinung unverändert. Das Tier wurde verblutet. Bei der Sektion wurden am Magen und am oberen Teil des Dünndarms einige submuköse Ekchymosen und allgemeine Hyperämie konstatiert. Die Leber, die Milz und die Nieren waren sogar etwas angeschwollen. Die Blase enthielt gelblichen, trüben Harn mit deutlicher Eiweißreaktion.

Versuch 9.

Ein Kaninchen von 1800 g Körpergewicht bekam 0,5 g = 277 mg pro Kilo Sapotoxin in die Ohrvene. Nach 1 Stunde trat allgemeine Schwäche ein, die mit der Zeit immer deutlicher wurde. Nach $2^1/_2$ Stunden starb das Tier unter einigen starken Krämpfen. Bei der Sektion wurden gefunden: Einige subkardiale Blutaustritte an der linken Herzkammer. Der obere Teil des Dünndarms mit einigen Ekchymosen versehen. Nieren stark blutreich. Harn, welcher in geringer Menge in der Blase enthalten war, rötlich gefärbt, zeigte spektroskopisch einen deutlichen Oxyhämoglobingehalt.

Wie die Versuche zeigen, hat Dioscorea-Sapotoxin überhaupt nur schwache, aber den Saponinkörpern sehr charakteristische Giftwirkungen. Die schwache Giftigkeit dieser Saponinsubstanz für Warmblüter harmoniert mit der schwachen Blutkörperchen lösenden Wirkung derselben. Nach Kruskal[1]) ruft das Chamälirin, welches in meiner Tabelle IV (siehe oben) die letzte Stelle einnimmt, d. h. am schwächsten auf Blut wirkt, nach einer intravenösen Gabe von 172,4 mg pro Kilo Katze die ersten Symptome hervor, während der Tod erst nach der intravenösen Injektion von 885 mg pro Kilo Katze herbeigeführt werden kann. Somit scheint die Giftigkeit der Saponinkörper mit der hämolytischen Wirkung derselben Hand in Hand zu gehen.

Um die akute Vergiftung mit Dioscin zu studieren, wurde 0,5 g Substanz in physiologischer Kochsalzlösung suspendiert einem Kaninchen intraperitoneal gegeben. Die dyspnoische Atmung war zunächst das einzige Symptom und das Tier starb in der Nacht. Bei der Sektion wurde eine starke Injektion der Bauchserosa, sonst aber keine weiteren Veränderungen wahrgenommen. Der Tod scheint also vielmehr die Folge der akuten Peritonitis zu sein. Diese schwache Wirkung des Dioscins ist sehr wahrscheinlich auf seine Unlöslichkeit zurückzuführen.

1) Nicolai Kruskal, loc. cit. S. 51.

XIV.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Christiania.

Über das „Isokreatinin" und dessen Identität mit Kreatinin.

Von

E. Poulsson.

Bekanntlich ist schon mehrfach die Frage, ob es verschiedene Kreatinine gibt, diskutiert worden.

G. S. Johnson[1]) kam 1888 zu dem Resultat, daß Kreatinine verschiedener Darstellungsweise, nämlich Harnkreatinin, umgewandeltes Kreatinin (d. h. Harnkreatinin, das erst in Kreatin und dann wieder in Kreatinin überführt war) und Fleischextraktkreatinin nicht identisch seien und weiter, daß Harnkreatinin in drei, das umgewandelte Kreatinin sogar in vier verschiedenen Modifikationen auftrete. Die Verschiedenheit der Kreatinine sollte sich nach Johnson in vielen Beziehungen, z. B. Reduktionsvermögen, Kristallformen, Kristallwassergehalt und Löslichkeitsverhältnissen der Basen selbst sowie einiger Salze und Doppelsalze bemerkbar machen.

Nach neueren Untersuchungen sind alle diese Kreatinine jedoch identisch. Toppelius und Pommerehne (1896) stellen fest, daß die behaupteten Verschiedenheiten des Reduktionsvermögens gegen Kupferoxyd sowie der Löslichkeit nicht vorhanden sind, daß das Kristallisieren mit oder ohne Kristallwasser von den Versuchsbedingungen abhängig ist und daß die verschiedenen Formen der freien Basen sich unter Innehaltung bestimmter Temperaturbedingungen ineinander überführen lassen. Beweisend für die Identität war weiter der gleiche Schmelzpunkt der aus Kreatinine verschiedener Herkunft dargestellten Pikrate. Durch Untersuchungen der salzsauren Salze, der Platin- und Golddoppelsalze sowie der Pikrate kommt ebenfalls Wörner[2]) (1889) zu dem Schluß, daß die von

1) Proceed. of the Royal Society, London, XLIII, 1888. S. 493. Zit. nach Toppelius und Pommerehne.

2) Archiv f. Pharmazie. 1896. S. 380.

3) Zeitschr. f. physiolog. Chemie. Bd. XXVII. 1899. S. 1.

Johnson erhobenen Zweifel an der Identität des aus Harn oder Muskel erhaltenen Kreatinins jeder Berechtigung entbehren".

Vor einigen Jahren ist von Thesen[1]) (1897) wieder ein neues, aus Fischfleisch dargestelltes und Isokreatinin genanntes Kreatinin beschrieben worden, daß große und wichtige Verschiedenheiten von dem gewöhnlichen Kreatinin aufweise. Als Hauptdifferenzen werden besonders erwähnt, daß das Isokreatinin „immer gelb" und 2—3mal so löslich in Wasser wie Kreatinin sei, mit Pikrinsäure keinen Niederschlag gebe und bei der Oxydation mit Kaliumpermanganat kein Methylguanidin liefere; ein sehr bemerkenswerter, auf tiefgreifender Verschiedenheit der Konstitution des Kreatinins und „Isokreatinins" bestehender Unterschied sei ferner die Eigenschaft des letzteren, durch Kochen mit konzentrierter Schwefelsäure nicht aufgeschlossen zu werden, so daß die Stickstoffbestimmung nach Kjehldahl nicht durchführbar sei.

In der Absicht, diese anscheinend sehr interessante Substanz genauer zu studieren und womöglich Abbauprodukte zu erhalten, habe ich sie, in Gemeinschaft mit dem Assistenten des Instituts, Herrn Dr. Eyvin Wang, dem ich die Ausführung vieler Analysen verdanke, in größerer Menge dargestellt und untersucht. Wir kamen aber, wie schon an dieser Stelle vorgreifend bemerkt werden soll, nur zu dem Resultat, daß die Angaben Thesens unrichtig sind und daß das „Isokreatinin" keine neue Substanz, sondern einfach das altbekannte, mit irgendeinem Farbstoff verunreinigte Kreatinin ist. Über unsere Untersuchungen soll im folgenden berichtet werden.

Als Ausgangsmaterial diente uns meistenteils das nach Angaben des verstorbenen Professor Waage hergestellte Fischpulver, ein aus Dorschfleisch gewonnenes hellgelbes, intensiv aber durchaus frisch nach getrocknetem Fisch riechendes hellgelbes Pulver, das ursprünglich für die Krankenernährung bestimmt war, wegen des auf die Dauer unangenehmen Geschmacks aber längst wieder verlassen ist. Dieses Pulver würde nach dem von Thesen angegebenen Verfahren unter Zusatz von wenig Chloroform zur Verhütung der sonst rasch eintretenden Fäulnis, zweimal je 24 Stunden mit der 8—10fachen Menge lauwarmen Wassers ausgelaugt, und die durch Kolieren erhaltene trübe, schwach alkalisch reagierende Flüssigkeit über freiem Feuer konzentriert. Einigemal wurde zur besseren Abscheidung des Eiweißes die Flüssigkeit vor dem Einkochen mit Essigsäure neutra-

1) Zeitschr. f. physiolog. Chemie. Bd. XXIV. 1897. S. 1.

lisiert oder schwach angesäuert, eine Vorsichtsmaßregel, die für die Ausbeute an Kreatinin belanglos erschien. Nach Eindampfen etwa zur Hälfte des ursprünglichen Volums wurde das geronnene Eiweiß abfiltriert, das Filtrat, zuletzt auf dem Wasserbad, bis zur Sirupkonsistenz oder Bildung einer Salzhaut eingeengt, um dann mit der 15—20fachen Menge 95 proz. Alkohols gemischt zu werden. Am folgenden Tag ließ sich die gelbe alkoholische Lösung klar von den niedergeschlagenen Salzen und Eiweiß abhebern. Nach Eindampfen dieser Lösung bis zur Sirupkonsistenz zeigte sich gewöhnlich die Flüssigkeit nach dem Erkalten von gelben glänzenden Kristallen durchsetzt. Die Filtration ging aber wegen der Zähigkeit der Masse sehr schwierig von statten; es erwies sich daher besser, wieder die 15—20fache Menge heißen 95 proz. Alkohols, der nochmals Salze und braune Schmieren in reichlicher Menge zur Ausscheidung brachte, zuzusetzen. Beim Stehen über Nacht bei Zimmertemperatur schieden sich an den Wänden des Becherglases festhaftende Kochsalzwürfel, sowie zentimeterlange Nadeln organischer Natur aus.[1]) Die abgegossene bernsteingelbe, auf ein kleines Volum eingedampfte Lösung erstarrte jetzt in der Kälte zu einem leicht absaugbaren Kristallbrei; aus der mehr oder weniger braun gefärbten Mutterlauge ließen sich durch weiteres Konzentrieren oder Versetzen mit Alkohol, bis die entstandene Trübung sich beim Umrühren eben löste, noch 1—2 mal weitere Kristallisationen erhalten. Die vereinigten, erst mit verdünntem, dann mit 95 proz. Alkohol gründlich ausgewaschenen Fraktionen wurden mit Alkohol, der eine weiße, wesentlich aus Chlornatrium bestehende Salzmasse ungelöst zurückließ, gekocht, die Lösung zur Ausscheidung gelöster anorganischer Salze erst 24 Stunden stehen gelassen und dann zur Kristallisation des „Isokreatinins" eingeengt. Durch mehrmaliges Wiederholen dieses Verfahrens wurden erst die gröberen, sichtbaren Verunreinigungen an weißer, in Alkohol schwer löslicher Substanz entfernt und dann die erhaltenen goldgelben Nadeln weiter aus Alkohol umkristallisiert, bis sie vollständig chlor- und aschefrei waren; zuweilen wurde dies ziemlich schnell erreicht, oft aber erforderte die Beseitigung der letzten hartnäckig anhaftenden Spuren von Chlor viele Umkristallisierungen. Die Ausbeute betrug in einem möglichst quan-

1) Sie enthielten Kalium und Phosphorsäure und kristallisierten aus Wasser in den großen quadratischen Tafeln des Monokaliumphosphats. Der erhebliche Phosphorgehalt des Fischfleisches dürfte diesem in auffallend großer Menge vorhandenen Salz zuzuschreiben sein.

titativ durchgeführten Versuch 5,12 g aus 488 g Fischpulver, d. h. 1,06 Proz. des Ausgangsmaterials.

Die in oben beschriebener Weise erhaltene Substanz entsprach in bezug auf äußere Eigenschaften der von Thesen gegebenen Beschreibung; sie kristallisierte aus Wasser in viereckigen Tafeln, aus 95 proz. Alkohol in 1—2 mm langen, glänzend goldgelben Nadeln, die nach beliebig vielen Umkristallisierungen die intensiv gelbe Farbe unverändert beibehielten. Die im offenen Rohr ausgeführten Verbrennungen der bei 106—107° getrockneten, aus verschiedenen Darstellungen herrührenden Präparate ergaben übereinstimmend die Zahlen des Kreatinins, bezw. „Isokreatinins". Es wurden gefunden Kohlenstoff 42,33, 42,26 und 42,43 Proz., Wasserstoff 6,27, 6,30 und 6,34 Proz. gegen berechnet für $C_4H_7N_3O$: 42,48 Proz. C und 6,19 H. Die nach Dumas ausgeführten Stickstoffbestimmungen ergaben, nach Abzug des bei blinden Analysen bestimmten konstanten Fehlers, 36,59, 36,67, 36,67 und 36,57 Proz. N gegen berechnet 37,17 Proz. (bei sehr stickstoffreichen Substanzen gibt bekanntlich zuweilen die Dumassche Bestimmung Werte, die etwas niedrig ausfallen). Die analysierte Substanz besaß also trotz des abweichenden Aussehens unzweifelhaft die Zusammensetzung des Kreatinins. Auch Molekulargewichtsbestimmungen lieferten die entsprechenden Zahlen: die Gefrierpunktionserniedrigungen wässriger Lösungen ergaben 107, 110 und 119, statt berechnet 113.

Es schien uns nun zunächst von Interesse zu sein, zu untersuchen, ob die gleiche Substanz sich auch im Fleisch anderer Fische nachweisen ließ; dies war in der Tat der Fall. Es gelang nach dem oben beschriebenen einfachen Verfahren sehr leicht, aus dem frischen Fleisch von Häring (Analyse: 42,24 Proz. C und 6,33 Proz. H), Makrele, Hecht sowie Heilbutte oder Hippocampus vulgaris (Analyse: 42,57 Proz. C, 6,48 Proz. H und 36,52 Proz. N) die gleiche Substanz zu gewinnen. Gewisse Zweifel darüber, ob sie etwas anderes als Kreatinin wäre, mußten jedoch bald aufkommen. Besonderen Verdacht mußte es erregen, daß sich die gleichen Kristalle nach dem beschriebenen Verfahren ebenfalls aus frischem Ochsenfleisch (Analyse: 42,58 Proz. C, 6,40 Proz. H und 36,44 Proz. N) sowie aus dem Liebigschen Fleischextrakt gewinnen ließen, und es zeigte sich endlich, daß das „Isokreatinin", obgleich es, wie schon bemerkt, beliebig viele Umkristallisierungen hindurch die intensiv gelbe Farbe vollkommen unverändert beibehalten hatte, durch Erhitzen der alkoholischen Lösung mit Tierkohle gebleicht und nach

anhaltendem Kochen damit schließlich vollständig weiß wurde. Das Entfärben ließ sich ebenfalls in der Weise erreichen, daß das gelbe Präparat in das schwefelsaure Salz übergeführt, dieses in wässriger Lösung mit Baryumkarbonat zerlegt und die getrocknete Masse mit Alkohol gekocht wurde; aus der alkoholischen Lösung schieden sich dann nach Einengen die Kristalle meistens farblos aus.

Analysen.

I. Mittelst Tierkohle entfärbtes Präparat: 0,2208 Substanz ergaben, mit Kupferoxyd verbrannt, 0,1330 H_2O und 0,3412 CO_2.

II. Aus dem Sulfat regenerierte Base: 0,2264 Substanz lieferte, nach Dumas verbrannt, bei 17° und 766 mm Barometerstand 71,5 ccm feuchten Stickstoff = 83,65 mg.

	Berechnet für $C_4H_7N_3O$	Gefunden
C	42,48	42,14
H	6,19	6,69
N	37,17	36,95.

Ebensowenig konnten die übrigen von Thesen aufgestellten Differenzen zwischen dem „Isokreatinin" und Kreatinin bestätigt werden. Nach diesem Autor soll, wie schon erwähnt, die Kjeldahlsche Stickstoffbestimmung für „Isokreatinin" unbrauchbar sein, weil es durch Kochen mit konzentrierter Schwefelsäure nicht genügend zerlegt werde. Dieses Verhalten schien um so mehr einer Nachprüfung wert, als Kutscher und Steudel[1]) neuerdings die auffällige Beobachtung gemacht zu haben glauben, daß genannte Methode am Kreatinin versage; sie fanden, daß Kreatinin, „nach der üblichen Methode behandelt", höchst unregelmäßige, bis zu 16 Proz. zu niedrige Stickstoffwerte gebe. Von mehreren Seiten, besonders ausführlich durch Sörensen und Pedersen[2]) sind bekanntlich diese Resultate auf unregelmäßige Ausführung der Analyse — zu kurze Kochdauer und fehlerhafte Ausführung der Oxydation mit Kaliumpermanganat — zurückgeführt und gezeigt worden, daß die bewährte Methode, regelrecht ausgeführt, die richtigen Resultate gibt. Dies trifft ebenfalls für „Isokreatinin" zu. Die Substanz wurde drei Stunden mit konzentrierter, 10proz. Phosphorsäureanhydrid enthaltender Schwefelsäure und einem Tropfen Quecksilber gekocht, und zur Zerlegung der Quecksilberaminverbindungen wurde vor der Destillation Schwefelnatrium zugefügt. Die Oxydation mit Kaliumpermanganat zeigte sich überflüssig. Das „Isokreatinin" verhielt sich der heißen Schwefelsäure gegenüber genau so, wie von Kutscher

1) Zeitschr. f. physiolog. Chemie. Bd. XXXIX. S. 12.

2) Ebendaselbst. Bd. XXXIX. S. 513.

und Steudel für das Kreatinin beschrieben ist, indem die Reaktionsflüssigkeit vollständig klar blieb oder nur eine schwache und bald wieder verschwindende bräunliche Verfärbung zeigte. Trotzdem war die Substanz erst nach 3 Stunden als abgeschlossen zu betrachten. Bei Innehaltung dieser Kochzeit stimmten die Zahlen mit den theoretischen oder mit denen bei der volumetrischen Bestimmung gefundenen sehr gut überein. Nur ein einziges Mal wurde ein unregelmäßiges Resultat (0,66 Proz. zu wenig) gefunden. Wurde die Operation früher abgebrochen, waren die gefundenen Zahlen nicht zuverlässig — zuweilen richtig, zuweilen bis zu 2,44 Proz. zu niedrig.

Kjeldahlbestimmungen.

Präparat A. Gelbes Präparat aus Fischmehl. Nach Dumas gefunden: 36,57—36,67 Proz. N.

1. 0,1575 g lieferten 0,05747 g. N = 36,49 Proz.
2. 0,1373 g „ 0,04998 g. N = 36,40 „

Präparat B. Weißes, durch Tierkohle entfärbtes Präparat aus Fischmehl. Berechnet 37,17 Proz. N.

3. 0,2580 g lieferten 0,09604 g. N = 37,21 Proz.

Präparat C. Weißes, durch Tierkohle entfärbtes Präparat aus Häring. Berechnet 37,17 Proz. N.

4. 0,1629 g lieferten 0,06048 g. N = 37,13 Proz.
5. 0,1717 g „ 0,06314 g. N = 36,78 „

Bei genügender Kochdauer konnten auch ohne Hg-Zusatz richtige Resultate erhalten werden:

Präparat D. 3 Stunden mit konzentrierter Schwefelsäure gekocht. Gelbes Präparat aus Hippocampus. N-Gehalt nach Dumas = 36,51 Proz.

6. 0,1346 g lieferten 0,04928 g. N = 36,61 Proz.

Vergleich bei Löslichkeit des „Isokreatinins" und Kreatinins. Gepulvertes überschüssiges „Isokreatinin" wurde unter häufigem Umschütteln mit Wasser bei Zimmertemperatur 2 Tage stehen gelassen und bei 17° filtriert.

12,3546 g der Lösung hinterließen 1,0572 g Substanz = 1:10,69.

Diese Löslichkeit stimmt mit der von Johnson (l. c.) für Kreatinin verschiedener Herstammung gefundenen (1 : 10,6 bei 14°, 1 : 10,68 bei 15°, 1 : 10,78 bei 17°) gut überein. Die von Thesen gefundene, viel größere Löslichkeit des „Isokreatinins" in Wasser läßt sich genügend aus dem von ihm befolgten Verfahren erklären. Die Substanz wurde nämlich in kochendem Wasser gelöst und die Menge der festen Substanz in der nach 24 Stunden von den ausgeschiedenen Kristallen abgegossenen Flüssigkeit bestimmt — eine Methode, die

an einem Körper, der wie das „Isokreatinin" gern übersättigte Lösungen bildet, leicht falsche Resultate geben wird.

Die Alkohollöslichkeit des „Isokreatinins" wurde ebenfalls durch Lösen der Substanz in absolutem Alkohol bei 17° bestimmt.

14,7788	Lösung hinterließen	0,0252	Substanz	= 1 : 585
14,8564	» »	0,0254	»	= 1 : 584.

Pommerehne[1]) fand für Kreatinin ein mittleres Lösungsverhältnis von 1 : 625.

Zur weiteren Bestätigung der Identität des „Isokreatinins" und Kreatinins wurden noch nachstehende Spaltungsversuche, die Thesen, der zu kleinen Substanzmengen angewandte, negative Resultate lieferte, angestellt.

Oxydation mit Permanganatlösung. Durch Erwärmen einer mit Kalilauge versetzten Kreatininlösung mit Kaliumpermanganat erhielt Neubauer[2]) oxalsaures Methylguanidin. Ich ließ das Alkali weg und benützte zur Oxydation Baryumpermanganat, das den Vorteil besitzt, die gebildete Oxalsäure als unlösliches Baryumsalz abzuscheiden. 4 g „Isokreatinin" in 150 ccm Wasser gelöst wurden auf dem Wasserbad allmählich mit 5 proz. Baryumpermanganatlösung versetzt, bis sich die Lösung nicht mehr gleich entfärbte, sondern einige Minuten hindurch rot blieb; es waren hierzu 250 ccm Lösung = 12,50 g Permanganat nötig. Die von den ausgeschiedenen Manganoxyden und Baryumoxalat abfiltrierte, nach dem Erkalten völlig farblose, schwach alkalische Flüssigkeit wurde auf dem Wasserbad zu einem gelblichen, stark alkalisch reagierenden Sirup konzentriert, der beim Stehen im Vakuumexsikkator bei 0° nach einigen Tagen undeutliche Kristallisation zeigte. Nach Versetzen mit konzentrierter Salzsäure (Kohlensäureentwicklung) bis zur sauren Reaktion und abermaligem Stehenlassen im Exsikkator erstarrte die Flüssigkeit zu einer strahlig-kristallinischen in der Luft zerfließlichen Masse, die jedoch gelb und mit kleinen Körnchen anorganischer Natur verunreinigt war. Durch Lösen der Masse in kaltem absoluten Alkohol wurden diese beseitigt, die Lösung mit Tierkohle entfärbt und nach Einengen in Vakuum mit alkoholischer Platinchloridlösung versetzt. Es erfolgte gleich Trübung und bald nachher Ausscheidung einer reichlichen Menge orangegelber in Wasser, sehr leicht löslicher Prismen, die aus Alkohol umkristallisiert wurden.

1) Archiv der Pharmazie. 1896. S. 390—391.

2) Liebigs Annalen. Bd. 119. S. 46.

Die Platin- und Stickstoffbestimmungen lieferten die Zahlen des salzsauren Methylguanidinplatinchlorids:

0,5295 hinterließen beim Glühen 0,1863 Platin
0,4688 " " " 0,1650 "
0,2175 ergaben bei 14° und 754 mm Barometerstand 28 ccm feuchten Stickstoff = 32,68 mg.

Berechnet für $(C_2H_7N_3HCl)_2PtCl_4$		Gefunden
Pt	35,07 Proz.	35,18 u. 35,19 Proz.
N	15,03 "	15,14 Proz.

Einwirkung von Ätzbaryt. Wenn Ätzbaryt unter geeigneten Bedingungen auf Kreatinin einwirkt bildet sich nach Neubauer[1]) Methylhydantoin. Seinem Verfahren folgend erhitzte ich 7,5 g „Isokreatinin" und 15 g Ätzbaryt in 65 ccm Wasser gelöst im zugeschmolzenen Rohr 16 Stunden lang auf 100°. Die nach Verlauf dieser Zeit fast farblos gewordene, stark nach Ammoniak riechende Flüssigkeit wurde von dem ausgeschiedenen Baryumkarbonat abfiltriert, das Filtrat samt Waschwasser nach Wegkochen des Ammoniaks durch vorsichtigen Zusatz von verdünnter Schwefelsäure von dem gelösten Baryt befreit und das saure Filtrat auf dem Wasserbad eingeengt. Nach einigen Tagen erfolgte die Ausscheidung von glashellen, treppenförmig übereinander gelagerten flachen Prismen. Die Mutterlauge lieferte noch eine Portion der gleichen Kristalle. Die Ausbeute an roher Substanz betrug 50 Proz. des Ausgangsmaterials. Nach Behandeln mit Tierkohle wurde die Substanz bei schneller Ausscheidung in farblosen, zentimeterlangen Nadeln, bei langsamer Kristallisation in den oben beschriebenen flachen Prismen erhalten, die in wässeriger Lösung schwach sauer reagierten und Fällungsmitteln gegenüber das von Neubauer beschriebene Verhalten zeigten. Das viermal aus Wasser umkristallisierte Präparat schmolz bei 158° (für β-Methylhydantoin wird 155—157° angegeben[3])).

0,1753 g der bei 105° getrockneten Substanz lieferten nach Kjeldahl 0,0422 g N.

Berechnet für $C_4H_6N_2O_2$		Gefunden
N	24,56 Proz.	24,07 Proz.

Eine wässerige Lösung der Substanz löste auf dem Wasserbad erhebliche Mengen frisch gefälltes in Überschuß zugesetztes Silberoxyd. Aus der heiß filtrierten, alkalisch reagierenden Lösung schieden

1) Liebigs Annalen. Bd. 137. S. 289.

2) Nach Beilstein, Ergänzungsband I. S. 735.

sich beim Erkalten im Dunklen farblose, kristallwasserfreie Blättchen aus, die den Silbergehalt des Methylhydantoinsilbers besaßen.

0,5941 g der im Vakuumexsikkator getrockneten Substanz hinterließen beim Glühen 0,2896 Ag.

Berechnet für $C_4H_5AgN_2O_2$	Gefunden
Ag 48,66 Proz.	48,74 Proz.

Verhalten gegenüber Pikrinsäure. Von den Salzen des Kreatinins ist besonders das von Jaffe[1]) zuerst dargestellte pikrinsaure Salz wegen des scharfen Schmelzpunktes (212—213°) für die Feststellung der Identität von Kreatininen verschiedenen Ursprungs wertvoll. Das „Isokreatinin" erhielt sich genannter Säure gegenüber genau wie nach Jaffe das Kreatinin. Eine wässerige Lösung der Base erstarrte auf Zusatz einer wässerigen Pikrinsäurelösung sofort zu einem Brei von gelben Nadeln; Präparate verschiedener Darstellung besaßen nach zweimaligem Umkristallisieren aus Wasser den scharfen Schmelzpunkt von 213°. Die Angabe Thesens, daß „Isokreatinin" in alkoholischer Lösung mit Pikrinsäure keinen Niederschlag gebe, bezieht sich wahrscheinlich darauf, daß die ersten Tropfen der Pikrinsäurelösung nur eine beim Umschwenken wieder verschwindende Trübung hervorrufen. Auf weiteren Zusatz erfolgt aber reichliche Ausscheidung des Pikrats.

Auch gegen Silbernitrat verhielt sich das „Isokreatinin" wie das Kreatinin, indem sich beim Vermischen beider Substanzen in wässeriger Lösung die von Liebig[2]) sowie von Neubauer[3]) beschriebenen sternförmigen Aggregate bei bekannter Doppelverbindung bildeten.

In bezug auf Farbenreaktionen waren zwischen dem „Isokreatinin" und dem Kreatinin keine Unterschiede zu bemerken.

In Obenstehendem ist der Beweis erbracht, daß der als „Isokreatinin" beschriebene Körper keine neue Substanz, sondern einfach das altbekannte Kreatinin (mit einem gelben Farbstoff verunreinigt) ist[4]). Diesem nur negativen Resultat meiner Untersuchung möchte

1) Zeitschr. f. physiolog. Chemie. Bd. X. S. 398.

2) Liebigs Annalen. Bd. LXII. S. 300—301.

3) Ebendaselbst. Bd. 119. S. 45—46.

4) Im Schluß seiner Arbeit bemerkt Thesen, daß dieselbe teilweise im hiesigen pharmakologischen Institut „mit freundlicher Erlaubnis" des Direktors ausgeführt sei. Da seine Resultate mit denen unserer Untersuchung nicht in Einklang stehen, sei unsererseits bemerkt, daß Thesen zwar hier einige Zeit lang arbeitete, daß seine Resultate aber, obgleich nicht in dem Umfang, wie es sich nachher ausgestellt hat, als revisionsbedürftig angesehen wurden, und daß seine Publikation ohne unsere Zustimmung auf „eigenes Risiko" des Verfassers geschah.

ich noch einige Beobachtungen über den Gehalt des Fischfleisches an Kreatinin, sowie die Beschreibung zweier neuen Salze des Kreatinins zufügen.

Gehalt des Fischfleisches an Kreatinin.

Auffallend war mir bei den Untersuchungen, deren Resultate eben mitgeteilt sind, die große Ausbeute an Kreatinin, die ich aus dem Fleisch verschiedener Fische stets erhielt. Ich machte daher einige Versuche, den Gehalt annähernd zu bestimmen. Es wurden zu diesem Zweck abgewogene Portionen der verschiedenen Fleischarten nach dem anfangs beschriebenen Verfahren — Auslaugen mit Wasser und Eindampfen, Ausziehen des Sirups mit Alkohol, Eindampfen der alkoholischen Lösung und Kochen des Rückstandes mit Alkohol usw. (vgl. S. 228) — möglichst quantitativ bearbeitet. Um unnötige Verluste zu vermeiden, wurde das Kreatinin nicht vollkommen rein dargestellt, d. h. nicht entfärbt und nur, bis es keine starke Chlorreaktion mehr gab, gereinigt. Selbstverständlich gibt diese Methode nur rohe Resultate, die aber, wie Parallelversuche mit Fischpulver zeigten, so gleichmäßig ausfallen, daß sie, wo es nur den Vergleich gilt, als brauchbar angesehen werden dürfen.

Folgende Resultate wurden erhalten:

0,488 kg Fischpulver ergaben 5,12 g Kreatinin = 1,06 Proz.
6,845 „ „ „ 66,7 g „ = 0,97 „

Nach König enthält das frische Fleisch des Dorsches 82 Proz. Wasser; es berechnet sich demnach, auf getrocknetes Fleisch bezogen, eine Ausbeute von ca. 0,2 Proz. Kreatinin.

5,94 kg frisches Fleisch aus Heilbutt ergaben 10,2 g Kreatinin = 0,17 Proz.

7,33 kg frisches Fleisch aus Makrele ergaben 16,5 g Kreatinin = 0,22 Proz.

33,15 kg frisches Fleisch (+ Gräten) aus Hering ergaben 36,3 g Kreatinin = 0,11 Proz.

5,1 kg reines, mageres Rindfleisch ergaben 2,8 g Kreatinin = 0,055 Proz.

Die Ausbeute stellt sich demnach für die untersuchten Fische ziemlich gleich (der gefundene niedrige Gehalt des Herings würde sich nach Abzug der Gräten bedeutend erhöhen) und zwar gegen viermal höher als die Ausbeute aus Rindfleisch.

Ob diese große Kreatininmenge im Fischfleisch präformiert vorkommt, muß vorläufig dahingestellt werden. Es könnte an die Mög-

lichkeit des Entstehens von Kreatinin aus Kreatin während des Eindampfens des wässerigen Fleischauszuges gedacht werden. Dies erscheint mir jedoch nicht wahrscheinlich, da die Brühe in der Regel schwach alkalisch reagierte und mehrmals ohne jeden Zusatz eingedampft wurde; bei alkalischer Reaktion sollte aber die Umwandlung von Kreatinin in Kreatin erwartet werden. Zuweilen wurde, wie schon erwähnt, die Brühe zur besseren Abscheidung des Eiweißes mit Essigsäure neutralisiert oder schwach angesäuert, ohne daß irgendein Einfluß auf die Ausbeute bemerkt wurde.

Salze des Kreatinins.

Früher sind von Liebig und Neubauer salzsaures, jodwasserstoffsaures und schwefelsaures, von Jaffe das pikrinsaure und kynurensaure Kreatinin beschrieben worden. Als neue, sehr leicht darstellbare und gut kristallisierende Salze möchten hier das weinsaure und das oxalsaure Kreatinin einer kurzen Erwähnung verdienen.

Weinsaures Kreatinin $(C_4H_7N_3O)_2\,C_4H_6O_6$. 2 Mol. Kreatinin und 1 Mol. Weinsäure wurden getrennt in heißem, 95 proz. Alkohol gelöst und die Lösungen zusammengegossen. Es entstand sogleich Trübung und im Lauf weniger Minuten schieden sich weiße, bis 5 mm lange Nadeln in sehr guter Ausbeute aus. Sie wurden zur Reinigung entweder in möglichst wenig Wasser gelöst und durch Alkoholzusatz als feine Nadeln wieder ausgefällt oder in kochendem Alkohol verteilt und Wasser zugesetzt, bis die Kristalle in der Siedehitze eben gelöst waren; in letzterem Fall wurden bis 5 mm lange, 2—3 mm breite, glashelle Blättchen erhalten. Beim Erhitzen zersetzte sich das Salz scharf bei 207—209°. Die Analyse ergab die Zahlen weinsauren Kreatinins.

Präparat A. Dargestellt aus Kreatinin, das aus Hering gewonnen war. Bei 105° getrocknet.

0,2279 g gaben 0,1160 H_2O und 0,3172 CO_2 = 5,66 Proz. H und 37,96 Proz. C.

0,2610 g gaben nach Kjeldahl 0,05796 = 22,22 Proz. N.

Präparat B. Dargestellt aus von Merck bezogenem Kreatinin.

0,2876 g gaben nach Kjeldahl 0,06398 N = 22,28 Proz.

Berechnet für $(C_4H_7N_3O)_2C_4H_6O_6$		Gefunden
C	38,29 Proz.	37,96 Proz.
H	5,32 »	5,66 »
N	22,34 »	22,22 u. 22,28 »

Oxalsaures Kreatinin $(C_4H_7N_3O)_2\,C_2H_2O_4$. Dieses Salz fiel beim Vermischen einer konzentrierten alkoholischen Lösung von

Kreatinin (2 Mol.) mit alkoholischer Oxalsäurelösung (1 Mol.) als weißer, aus kleinen, ca. 1 mm langen, glasklaren Prismen bestehender Kristallsand aus, der in Wasser weniger leicht wie das weinsaure Salz, in Alkohol fast unlöslich war.

Für die Analyse wurde das Salz durch Fällen der konzentrierten wässerigen Lösung mit Alkohol gereinigt und bei 105° getrocknet. Die Stickstoffbestimmung nach Kjeldahl ergab die Zahl eines normalen oxalsauren Kreatinins:

0,2957 eines aus von Merck bezogenen Kreatinin dargestellten Präparats lieferten nach Kjeldahl 0,07672 g N.

	Berechnet für $(C_4H_7N_3O)_2C_2H_2O_4$	Gefunden
N	26,58 Proz.	25,94 Proz.

Das gleiche Salz wurde aus selbstdargestelltem Fischkreatinin und Oxalsäure erhalten, gleichgültig, ob die Komponenten im obenerwähnten Mengenverhältnis oder 1 Mol. Base und 1 Mol. Säure zusammengebracht wurden. Thesen beschreibt ein saures Salz, ohne die bei der Darstellung verwendeten Mengen von Kreatinin und Oxalsäure genauer anzugeben.

XV.

Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie zu Straßburg.

176. Beiträge zur Kenntnis der Nucleinsäure.

Von
Dr. Carl Luca Alsberg aus Neuyork.

Die vorliegenden Untersuchungen wurden in der Absicht unternommen, die von Schmiedeberg[1]) als Nucleotin und Nucleotinphosphorsäure bezeichneten Komponenten der tierischen Nucleinsäure darzustellen und genauer zu untersuchen. Auf die Schwierigkeiten, die sich dieser Aufgabe entgegenstellen, ist schon früher hingewiesen worden[1]). Sie sind so groß, daß es auch diesmal, trotzdem mehr als vier Semester auf diese Arbeit verwendet wurden, nur eben gelungen ist, den einen dieser Komponenten, das Nucleotin, darzustellen und zu analysieren.

Die Nucleinsäure, welche zu den Versuchen über ihre Spaltungsprodukte diente, wurde teils aus Lachsmilch, teils aus Kalbsthymus nach dem früher beschriebenen Verfahren[2]) meist als Kupfersalz und nur in einzelnen Fällen auch in Form der Baryumverbindung dargestellt, die letztere in der Weise, daß an Stelle des Kupferchlorids Baryumhydroxyd zur Anwendung kam, welches bei einer Temperatur von 60—80° ebenfalls das Protamin aus der Nucleinsäure freizumachen und die letzere aus ihren schwach essigsauren Lösungen in Alkalien zu fällen vermag. Von der Lachsmilch stand uns nur eine beschränkte Menge zur Verfügung, und die Gewinnung der Nucleinsäure aus der Thymus ist umständlich und zeitraubend und liefert nur eine sehr mäßige Ausbeute. So kam es, daß ein großer

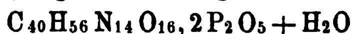
1) Über die Nucleinsäure aus Lachsmilch. Dies. Arch. Bd. XLIII. S. 57. 1899.

2) Schmiedeberg, a. a. O. und Herlant, Untersuchungen über die Nucleinsäure aus unreifer Lachsmilch, Kalbsthymus und Hefe. Dieses Archiv. Bd. XLIV. S. 148. 1900.

Teil der Zeit bloß auf die Darstellung des Ausgangsmaterials verwendet werden mußte.

Einmal hatte ich auch Gelegenheit, aus einer kleinen Quantität des Spermas der Quappe oder Aalraupe, **Lota vulgaris**, das Kupfersalz der **Nucleinsäure** darzustellen. Das Verfahren war das gleiche wie bei der Lachsmilch. Einen Teil dieser Kupferverbindung verwendete ich zur Ausführung von Analysen zur Entscheidung der Frage, ob diese Nucleinsäure mit der aus Lachsmilch identisch sei.

Das Präparat wurde erst zwei Monate im Vakuum über Schwefelsäure bei gewöhnlicher Temperatur und dann ebenfalls im Vakuum bei 60° bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Die erhaltenen Analysenwerte, welche nach Abzug von 8,33 Proz. Cu und unter Berücksichtigung der äquivalenten Menge H auf 100 Teile kupferfreier Substanz umgerechnet wurden, ergaben die folgende Formel:



$$C_{40}H_{56}N_{14}O_{16}, 2P_2O_5 + H_2O$$

	Ber.	Gef.
C	37,18	36,95
H	4,53	4,76
N	15,22	15,33
P_2O_5	21,99	21,24

Diese Formel beweist, daß die Nucleinsäure aus der Milch von Lota vulgaris mit der aus Lachsmilch identisch ist, da beide die Zusammensetzung $C_{40}H_{56}N_{14}O_{16}, 2P_2O_5$ haben[1]).

Die Versuche, durch Schwefel- oder Salzsäure verschiedener Konzentration bei höheren oder niederen Temperaturen eine glatte Abspaltung oder Abtrennung der Purinbasen zu bewerkstelligen, führten auch mich nicht zum Ziele.

Es wurden bei dieser Behandlung Gemenge von basenfreier und basenhaltiger Nucleotinphosphorsäure und von Nucleotin erhalten, wie sie Schmiedeberg beschrieben hat. Bei längerem Erhitzen mit konzentrierteren Mineralsäuren wird das Molekül des Nucleotins vollständig zertrümmert, wobei hauptsächlich humin- oder melaninartige Stoffe entstehen. Aber auch die wohlcharakterisierten Produkte einer solchen weitgehenden Zerspaltung oder Zertrümmerung bieten nur ein untergeordnetes Interesse, weil es nicht immer sicher zu entscheiden ist, ob solche Produkte der Grundsubstanz der Nucleinsäure, dem Nukleotin, oder den Purinbasen entstammen. Das gilt z. B. auch von dem von Miescher zuerst dargestellten und von ihm

1) Schmiedeberg, a. a. O.

in seinen Aufzeichnungen Nucleosin genannten und von Kossel zuerst als Thymin beschriebenen Spaltungsprodukt.

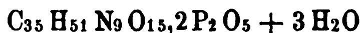
Während es leicht gelingt, durch die Einwirkung von Mineralsäuren die Hälfte der Purinbasen aus der Nucleinsäure freizumachen und zu entfernen, bleibt die andere Hälfte, fest an der Nucleotinphosphorsäure haften und läßt sich von ihr nicht vollständig trennen.

Solche Präparate, die also auf $2 P_2O_5$ nur 1 Mol. Purinbasen enthalten und die man als **Heminucleinsäure** bezeichnen kann, erhält man verhältnismäßig leicht in folgender Weise.

Nucleinsaures Kupfer wird mit Schwefelsäure von 2 Proz. übergossen und 8—10 Tage lang im Thermostaten bei 38—40° gehalten, wobei meist unter merklicher Bräunung infolge Bildung von melaninartigen Produkten eine Auflösung der Nucleinsäure erfolgt. Diese Lösung wird mit einer reichlichen Menge von Silbersulfat versetzt, wobei die frei gewordenen Basen und der Rest von unverändert gebliebener Nucleinsäure in eine in Schwefelsäure unlösliche Verbindung übergeführt werden, während die Heminucleinsäure in der silberhaltigen Schwefelsäure gelöst bleibt. Man kann das Silber auch von vorneherein der Schwefelsäure zusetzen und die Mischung dann im Thermostaten stehen lassen. Die abfiltrierte Lösung wird durch Schwefelwasserstoff vom Kupfer und Silber befreit und das Filtrat, das nicht zu verdünnt sein darf, mit viel Alkohol und Äther versetzt, wobei die Heminucleinsäure in Form einer sirupartigen Masse gefällt wird. Die weitere Behandlung und Reinigung derselben kann in verschiedener Weise erfolgen, am einfachsten in der Weise, daß man den Niederschlag durch Umrühren und Kneten mit Alkohol auswäscht, wobei er nach dem Fortwaschen der Schwefelsäure in Wasser teilweise unlöslich wird, und ihn dann in wenig salzsäurehaltigem Wasser löst. Durch Zusatz von soviel gut ausgewaschenem Kupferoxydhydrat zu dieser Lösung, daß ein kleiner Rest des letzteren ungelöst bleibt, wird die Heminucleinsäure in die Kupferverbindung übergeführt und aus dem Filtrat durch Zusatz von reichlichen Mengen von Alkohol ausgefällt. Wenn die Fällung wegen zu großer Verdünnung der Lösung unvollständig ist, so kann man auch Äther zu Hilfe nehmen. Der Niederschlag wird mit Alkohol, unter dem er erhärtet, gewaschen, bis er chlorfrei ist, über Schwefelsäure gestellt, bis der Alkohol verdunstet ist, dann einige Zeit zur vollständigen Vertreibung des letzteren in einer mit Wasserdampf gesättigten Atmosphäre gehalten und schließlich im Vakuum über Schwefelsäure bei gewöhnlicher Temperatur getrocknet, was viele

Wochen in Anspruch nimmt oder verhältnismäßig rasch im Vakuum bei 50—60° beendet ist.

Ein in dieser Weise dargestelltes Präparat enthielt 9,21 Proz. Cu. Nach Abzug desselben wurden unter Berücksichtigung des H-Äquivalents dieser Cu-Menge die gefundenen Analysenzahlen auf 100 Teile kupferfreier Substanz umgerechnet und gaben die folgende Formel:



$$C_{35}H_{51}N_9O_{15},2P_2O_5 + 3H_2O$$

	Ber.	Gef.
C	35,71	35,29
H	4,89	4,88
N	10,74	10,73
P_2O_5	24,15	24,09.

Die Heminucleinsäure unterscheidet sich in ihren Eigenschaften dadurch von der Nucleinsäure, daß sie nicht wie diese aus ihren schwach essigsauren Lösungen in Alkalien durch Kupferchlorid oder Salzsäure gefällt wird.

Es wurde nun versucht, durch stärkeres Erhitzen der Nucleinsäure mit Schwefelsäure von 5 Proz. eine vollständige Abspaltung der Purinbasen herbeizuführen, und die beiden Spaltungsprodukte in Form ihrer Baryumverbindungen zu isolieren.

Wenn man nach dem Erhitzen weiter wie bei dem vorigen Präparat verfährt und die vom Kupfer und Silber befreite Flüssigkeit mit Baryumhydroxyd übersättigt und das Filtrat mit Alkohol fällt, so erhält man einen Niederschlag, der nach dem Auswaschen erst mit verdünntem Alkohol und dann mit Wasser eine unlösliche Baryumverbindung liefert, während eine weniger basische Verbindung durch das Waschen mit Wasser entfernt wird. Es war anzunehmen, daß letzteres auch mit den freien Purinbasen der Fall sein werde. Ein vielleicht noch zurückgebliebener Rest von Nucleinsäure dagegen wird durch das Baryumhydroxyd zugleich mit der Schwefelsäure gefällt.

Die erhaltene basische Baryumverbindung wurde durch überschüssige Schwefelsäure zerlegt, die Flüssigkeit abermals mit Baryumhydroxyd übersättigt, das Filtrat mit Alkohol gefällt, der Niederschlag mit Alkohol und Wasser ausgewaschen und dieses Zerlegen mit Schwefelsäure samt den übrigen Operationen mehrmals wiederholt. Zuletzt wurde die durch Zusatz von überschüssiger Schwefelsäure zu der basischen Baryumverbindung erhaltene Flüssigkeit mit Baryumhydroxyd genau neutralisiert, das Filtrat mit viel Alkohol

versetzt und die gefällte neutrale Barynmverbindung durch Kupferchlorid in die Kupferverbindung übergeführt, indem das Baryum durch das Kupfer ersetzt wird und ersteres sowie das Chlor sich durch Waschen und Behandeln mit Wasser und Alkohol entfernen lassen.

Die Analyse zweier in dieser Weise dargestellten Präparate ergab das Resultat, daß es sich auch in diesem Falle um ein Gemenge handelte. Das eine bestand nach der Berechnung aus den Analysenzahlen anscheinend aus

9 Mol. Heminucleinsäure
1 = Nucleotinphosphorsäure und
1 = Nucleotin.

Das andere hatte wahrscheinlich die folgende Zusammensetzung:

2 Mol. Heminucleinsäure
3 = Nucleotinphosphorsäure
2 = Nucleotin.

Während das erste Präparat auf 2 Mol. basenfreier Spaltungsprodukte 9 Mol. der basenhaltigen Heminucleinsäure enthält, finden sich in dem zweiten von der letzteren Säure nur $^4/_5$ Mol. auf 2 Mol. Nucleotinphosphorsäure und Nucleotin. Diese Versuche bieten daher die Aussicht, durch stärkeres Erhitzen der Nucleinsäure mit Schwefelsäure bei Verarbeitung von größeren Mengen des Materials mit Hilfe der Baryumverbindungen zu basenfreien Spaltungsprodukten zu gelangen. Die Menge der verarbeiteten Nucleinsäure muß eine große sein, weil, wie erwähnt, bei längere Zeit fortgesetztem, stärkerem Erhitzen derselben der größte Teil vollständig, hauptsächlich unter Auftreten von melaninartigen Stoffen, zersetzt wird.

Unter den übrigen Spaltungsprodukten fand sich auch die Lävulinsäure, welche Kossel und Neumann[1]) als Spaltungsprodukt ihrer Thymusnukleinsäure zuerst nachgewiesen haben. Die letzere war, entsprechend der Darstellung, in essigsäurehaltigem Wasser ohne Mithilfe von Alkalien löslich, verhielt sich also in dieser Beziehung wie die Heminucleinsäure und war wie diese eine purinbasenärmere Nucleotinphosphorsäure als die gewöhnliche Nucleinsäure. Die von mir durch Einwirkung verdünnter Schwefelsäure auf nucleinsaures Kupfer bei 40—50° erhaltene Lösung wurde längere Zeit auf 80—100° erhitzt und dann wiederholt mit Äther ausgeschüttelt. Nach dem Verdunsten des Äthers hinterblieb ein sirupartiger Rückstand, dessen

1) Bericht der d. chem. Gesellschaft. 27. S. 2220. 1894. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 22. S. 74. 1896.

wässerige Lösung mit Calciumhydroxyd neutralisiert, mit Tierkohle entfärbt, eingeengt und mit Alkohol versetzt wurde. Beim Stehen schieden sich Kristalle aus, die nach dem Umkristallisieren und wochenlangem Stehen im Vakuum über Schwefelsäure bei gewöhnlicher Temperatur bei der Analyse Zahlen gaben, welche der folgenden Zusammensetzung entsprachen:



$$(C_5H_7O_3)_2Ca + {}^1/_4\,H_2O.$$

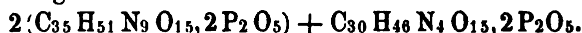
	Ber.	Gef.
C	43,69	43,44
H	5,33	5,77
Ca	14,56	14,82.

Die Kristalle enthielten also noch einen kleinen Rest von Kristallwasser, weil das Trocknen bei höherer Temperatur unterblieb.

Das Ergebnis dieser und der früheren Versuche von Schmiedeberg besteht demnach in der Erkenntnis, daß unter der Einwirkung von Säuren auf die Nucleinsäure anfangs ein Teil der Purinbasen leicht abgespalten wird, der Rest derselben aber immer schwerer frei wird, während die Zerstörung der Grundsubstanz, des Nucleotins, mindestens gleichmäßig fortschreitet.

Es mußte nun weiter der Versuch gemacht werden, eine glattere Spaltung der Nucleinsäure durch Alkalien herbeizuführen, in der Erwartung, daß die Purinbasen von diesen leichter, das Nucleotin dagegen schwerer angegriffen werden als von Säuren.

Längeres Kochen der Nucleinsäure mit Kali, Überführen des entstandenen Produkts durch Zusatz von Kupfersulfat zu der alkalischen Flüssigkeit in eine basische, in Wasser unlösliche Kupferverbindung, Entfernen des Kupfers mit Schwefelwasserstoff und Neutralisieren der Flüssigkeit mit Baryumhydroxyd gaben schließlich ein Präparat, welches nach den Analysenwerten die folgende Zusammensetzung hatte:



$$2\,(C_{35}H_{51}N_9O_{15}, 2\,P_2O_5) + C_{30}H_{46}N_4O_{15}, 2\,P_2O_5.$$

Wir haben es also mit einem Gemenge zu tun, welches aus 2 Mol. Heminucleinsäure und 1 Mol. Nucleotinphosphorsäure bestand. In andern Versuchen wurde die Spaltung durch mehrtägiges Kochen mit überschüssigem Baryumhydroxyd vorgenommen. Die Einwirkung des letzteren ist eine sehr langsame. Dabei bilden sich reichliche Mengen humin- oder melaninartiger Substanzen, so daß die Ausbeute an analysierbaren Produkten eine sehr geringe ist.

Bei der Darstellung des folgenden Spaltungsprodukts wurde direkt die Kupferverbindung der Nucleinsäure ungefähr 24 Stunden

lang mit einer warm gesättigten Lösung von Baryumhydroxyd gekocht, die Flüssigkeit abfiltriert, aus dem Filtrat das freie Baryumhydroxyd durch Kohlensäure entfernt, die Flüssigkeit eingeengt und mit Alkohol versetzt. Der gebildete Niederschlag enthielt noch freie Purinbasen. Diese ließen sich in der Weise durch Überführen in die Kupferverbindung entfernen, daß die wässerige Lösung des Alkoholniederschlages so lange abwechselnd mit kleinen Mengen Kupfersulfat und Baryumhydroxyd versetzt wurde, bis im Filtrat von den entstandenen Niederschlägen keine Purinbasen mehr nachweisbar waren. Aus dem Filtrat, das kein Baryum enthielt, wurde nach schwachem Ansäuern mit Schwefelsäure das Kupfer durch Schwefelwasserstoff entfernt, das von überschüssigem Schwefelwasserstoff befreite Filtrat mit Barytwasser genau neutralisiert, mit Kohle entfärbt, bei gelinder Temperatur eingeengt, die Baryumverbindung mit Alkohol ausgefällt und nach dem Auswaschen durch Auflösen in wenig Wasser und Fällen mit Alkohol weiter gereinigt. Nach der Verdunstung des Alkohols beim Stehen an feuchter Luft geschah das Trocknen im Vakuum über Schwefelsäure erst bei gewöhnlicher Temperatur und dann bei 50—60°.

Die Analyse ergab einen Baryumgehalt von 33,60 Proz. Nach Umrechnung der übrigen Analysenwerte auf 100 Teile baryumfreie Substanz — unter Berücksichtigung des H-Äquivalents des Ba — führte die Berechnung zu folgender Zusammensetzung dieses Präparats:



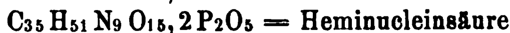
$$C_{47}H_{81}N_9O_{30}, 2P_2O_5.$$

	Ber.	Gef.
C	36,71	36,30
H	5,32	5,98
N	8,22	8,23
P_2O_5	18,48	18,73.

In dieser Formel sind N_9 auf $2P_2O_5$ enthalten, wie in der Heminucleinsäure. Zieht man die Formel der letzteren von der gefundenen ab, so erhält man einen stickstofffreien Rest:



$$C_{47}H_{81}N_9O_{30}, 2P_2O_5$$



$$C_{35}H_{51}N_9O_{15}, 2P_2O_5 = \text{Heminucleinsäure}$$



$$C_{12}H_{30}O_{15}.$$

Dieser Rest besteht, abgesehen vom Wasser, sicherlich aus einer stickstofffreien Säure. Man könnte an eine der Saccharinsäuren denken. Die Zusammensetzung dieses Präparats wäre dann die folgende:



$$C_{35}H_{51}N_9O_{15}, 2P_2O_5 + 2(C_6H_{12}O_6) + 3H_2O.$$

Heminucleinsäure **Saccharinsäure**

Eine Saccharinsäure könnte unter der Einwirkung des Barymhydroxyd aus demselben Komponenten der Nucleinsäure entstanden sein, der beim Erhitzen mit Säuren die Lävulinsäure liefert. Die Entscheidung dieser Frage werden direkt darauf gerichtete Untersuchungen bringen.

Um eine vollständigere Spaltung der Nucleinsäure herbeizuführen, wurde das Erhitzen mit dem Baryumhydroxyd durch überhitzten Wasserdampf bewerkstelligt. Die Darstellung der Analysenpräparate erfolgte im wesentlichen in derselben Weise wie die des vorigen Präparats, nur wurde zuletzt noch das Produkt in eine sehr basische, in Wasser unlösliche Baryumverbindung übergeführt und aus dieser nach dem Waschen mit Wasser die neutrale Verbindung dargestellt.

Das erste nach diesem Verfahren dargestellte Präparat war zwar phosphorfrei und ließ das Nucleotin erwarten, enthielt aber nicht wie dieses N_4 auf C_{30}, sondern N_5 auf C_{31}. Es war ihm also noch $^1/_5$ Mol. Purinbase beigemengt.

Bei der Darstellung des folgenden Präparats nach dem angegebenen Verfahren wurde auf die Entfernung der Purinbasen durch Fällung derselben mittelst Kupfersulfat und Barytwasser (vergl. oben S. 445), eine besondere Sorgfalt verwandt. Das Präparat stand beim Trocknen zuerst 13 Tage lang im Vakuum über Schwefelsäure bei gewöhnlicher Temperatur und dann 5 Tage ebenfalls im Vacuum bei 50—60°. Ein weiteres Trocknen konnte ohne merkliche Veränderung der Substanz nicht vorgenommen werden.

Aus den bei der Analyse gefundenen Zahlen berechnet sich für dieses Präparat, welches sich als phosphorfrei erwies, die folgende Zusammensetzung:



$$C_{30}H_{33\,^8/_{10}}Ba_{4\,^1/_{10}}N_4O_{13} + 11H_2O.$$

	Ber.	Gef.	Gef.	Gef. im Mittel
C	25,35	25,53	25,36	25,44
H	3,96	3,92	3,93	3,92
Ba	39,67	39,47	39,39	39,43
N	3,95	4,12	—	4,12

Die baryumfreie Verbindung hat demnach, wenn man das Wasser unberücksichtigt läßt, die Zusammensetzung:



$$C_{30}H_{42}N_4O_{13}.$$

Diese Formel hat Schmiedeberg für das Nucleotin abgeleitet, so daß die Existenz desselben durch diese Darstellung des phosphor- und basenfreien Präparats erwiesen ist. Auffallen könnte der hohe Wassergehalt, der nach der oben berechneten Formel nahezu 14 Proz. beträgt und sich beim 5 Tage andauernden Trocknen im Vakuum neben Schwefelsäure bei 50—60° nicht entfernen ließ. Es handelt sich dabei um eine feste, zementartige Bindung des Wassers, wie sie besonders solchen Verbindungen eigentümlich ist, in denen ein organischer Bestandteil mit Phosphorsäure gepaart ist, und die mit Erdalkalien oder schweren Metallen salzartig verbunden sind. Daher macht es so große Schwierigkeiten, die Nucleinsäureverbindungen beim Trocknen auf ein konstantes Gewicht zu bringen. Schmiedeberg[1]) fand in den sonst völlig trockenen, eine derartige Phosphorsäureverbindung enthaltenden Wohnröhren von Onuphis tubicola nicht weniger als 23 Proz., entsprechend 22 Mol. zementartig gebundenes Wasser. Auffallend ist nur, daß auch das durch Abspaltung der Phosphorsäure entstandene phosphorsäurefreie Nucleotin in Form seiner Barynmverbindung Wasser zementartig zu binden vermag.

So war also die Darstellung der phosphor- und purinbasenfreien Grundsubstanz der Nucleinsäure gelungen. Hier mußte ich aus äußeren Gründen meine Untersuchungen abbrechen. Auch der Mangel an Material zur Darstellung ausreichender Mengen von Nucleinsäure hätte zunächst die Fortsetzung der Untersuchungen nicht gestattet. Die Ausbeute an Nucleotin ist wegen der unaufhaltsam weitergehenden Zersetzung der Spaltungsprodukte eine äußerst geringe, so daß größere Mengen von Nucleinsäure erforderlich sein werden, um das nötige Nucleotin für die Untersuchung über die Entstehung der Substanz im Organismus zu gewinnen.

Die vorstehend auch mit verzeichneten Mißerfolge, die aber nicht zu umgehen waren, bestätigen die Schwierigkeiten, mit denen man bei der Darstellung der eigentlichen Grundsubstanz der Nucleinsäure zu kämpfen gehabt hat und zum Teil auch noch zu kämpfen haben wird. Jedenfalls ist die Möglichkeit erwiesen, in der gewünschten Richtung vorwärts zu kommen.

Voraussichtlich wird es auch gelingen, die Nucleotinphosphorsäure frei von Purinbasen darzustellen. Das ist aber ein unumgängliches Erfordernis zur Erkennung der Art der Bindung der Phosphorsäure an das Nucleotin.

---

1) Über die chemische Zusammensetzung der Wohnröhren von Onuphis tubicola. Mitteil. a. d. zoolog. Station zu Neapel. 1882. III. S. 373.

XVI.

Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie zu Straßburg i. E.

177. Über das Fäulnisgift Sepsin.

Von

Edwin S. Faust, Privatdozent.

(Mit 1 Figur im Text und Tafel II—IV.)

I. Einige frühere Untersuchungen über giftige Fäulnisstoffe und das Verhältnis des Sepsins zu denselben.

Durch eine große Anzahl sorgfältig angestellter und ausgeführter Tierversuche hat Gaspard[1]) als Erster nachgewiesen, daß die in faulenden Flüssigkeiten auftretenden Gase für das Zustandekommen der charakteristischen Erscheinungen nach der Vergiftung mit derartigen Gemengen keine Bedeutung haben, daß also die übelriechenden flüchtigen Zersetzungsprodukte nicht, wie man bis dahin angenommen hatte, die Giftigkeit derselben bedingen. Er wies nach, daß das durch die Einwirkung faulender Stoffe auf Tiere erzeugte Krankheitsbild ein ganz charakteristisches ist (putride oder septische Infektion) und von einem besonderen, konstant bei der Fäulnis auftretenden Körper (septisches oder putrides Gift) abhängt.

Die Natur dieses nichtflüchtigen Giftes glaubten Virchow[2]) und Stich[3]) als fermentartig bezeichnen zu dürfen. Die Hypothese fand eine Stütze in der Beobachtung einer verschiedenen Wirkungsintensität der faulenden Masse je nach dem Stadium der Fäulnis.

---

1) B. Gaspard, Mémoire physiologique sur les maladies purulentes et putrides, sur la vaccine etc. Journal de Physiologie (Magendie) Tome II. p. 1—45. 1822. — Second mémoire physiologique et médical sur les maladies putrides. Tome IV. p. 1—70. 1824.

2) Embolie und Infektion. Gesammelte Abhandlungen. 1857.

3) A. Stich, Die akute Wirkung putrider Stoffe im Blute. Annalen des Charité-Krankenhauses zu Berlin. Jahrgang III. S. 192. 1852.

Die Intensität der Störungen, der Grad der Wirkung schien nicht in einem konstanten Verhältnis zur Menge der injizierten Zersetzungsprodukte zu stehen, sondern schien vielmehr dem Grade der stattgefundenen Zersetzung zu entsprechen.

Um welche Art von Stoffen es sich bei den Fäulnisgiften handelt, darüber gaben erst die Untersuchungen von Panum[1]) (1856 und 1874) Aufschluß. Derselbe wies mit Sicherheit nach, daß die deletäre Wirkung faulender Substanzen von dem Leben und der Gegenwart niederer Organismen in denselben unabhängig ist.

In ihren im Jahre 1866 erschienenen gekrönten Preisschriften kommen Hemmer[2]) und Schweninger[3]), unverkennbar unter dem Einfluß der Liebigschen Gärungs- und Fermenttheorie, zu dem Schlusse, daß die Wirkungen des Fäulnisgiftes auf ein Ferment zurückzuführen und daß das septische Gift „ein eiweißartiger Körper“ sei, welcher sich nach der damals von Liebig begründeten Anschauung „im Umlagerungszustande“ befinde; dieser Körper rufe bei der Injektion in den tierischen Organismus die Gärung (Fermentation) des Blutes hervor.

Seit dem Jahre 1866 erschien dann an der Dorpater Universität eine größere Anzahl von Arbeiten, größtenteils in Form von Dissertationen, welche auf Anregung und unter Leitung von E. Bergmann ausgeführt wurden und sich eingehend mit den Eigenschaften und Wirkungen von faulenden Substanzen beschäftigten. Hierher gehören die Arbeiten[4]) von Frese, Petersenn, v. Raison, Riemschneider, Schmitz und Weidenbaum, welchen Arbeiten dann E. Bergmann eine Reihe eigener hinzufügte.

Die genannten Autoren benützten als Ausgangsmaterial für die Darstellung ihrer giftigen Lösungen faulendes Blut, Mazerationswasser von Leichenteilen, faulendes Fibrin, faulende Galle und schließlich auf Vorschlag von Dragendorff faulende Bierhefe. Die letztere bietet gegenüber den genannten Materialien mancherlei Vorteile. Sie läßt sich gut waschen und ist ein ausgezeichneter Nährboden für die hier in Betracht kommenden niederen Organismen.

Darauf gelang es Schmiedeberg, dem Bergmann das giftige

1) P. L. Panum, Das putride Gift, die Bakterien, die putride Infektion oder Intoxikation und die Septikämie. Virchows Archiv. Bd. LX. S. 301. 1874.

2) M. Hemmer, Experimentelle Studien über die Wirkung faulender Stoffe auf den tierischen Organismus. München 1866.

3) F. Schweninger, Über die Wirkung faulender organischer Substanzen auf den lebenden tierischen Organismus. München 1866.

4) Vergl. die Zitate auf S. 264.

Material lieferte und die Präparate an Tieren auf ihre Giftigkeit prüfte, ein Alkaloïd aus fauler Hefe darzustellen, das alle charakteristischen Wirkungen des Rohmaterials zeigte und Sepsin genannt wurde.

Da das von Schmiedeberg angewandte und von ihm in Gemeinschaft mit Bergmann beschriebene Verfahren[1]) zur Darstellung des Sepsins ein sehr umständliches und zeitraubendes war, so versuchte Schmiedeberg in Gemeinschaft mit verschiedenen seiner Schüler, teils noch in Dorpat[2]), hauptsächlich aber im Pharmakologischen Laboratorium zu Straßburg ein einfacheres Verfahren zur Darstellung größerer Mengen von Sepsin auszuarbeiten. Doch führten diese Versuche nicht zum Ziele. Auch die auf Veranlassung von Schmiedeberg von E. Levy unternommenen Versuche, den Proteus vulgaris, der als wahrscheinlicher Erzeuger des Sepsins angesehen werden konnte, in größeren Mengen rein zu kultivieren und diese Reinkulturen als Material für die Sepsindarstellung zu verwenden, gelangen nicht. Ebenso schlugen einige Versuche fehl, die Hefe im Brutschrank bei der von Levy für den Proteus vulgaris als optimal festgestellten Temperatur von 20° zu halten, um die Züchtung des Proteus gegenüber anderen Bakterienarten zu begünstigen. Die Hefemassen färbten sich rasch dunkel, wurden dann schwarz, verbreiteten nicht wie bei dem Faulen in der freien Luft einen intensiven Fäulnisgeruch und erwiesen sich schließlich als unwirksam.

Infolge aller dieser Erfahrungen entschloß ich mich, die Darstellung des Sepsins im wesentlichen nach dem von Schmiedeberg und Bergmann beschriebenen Verfahren auszuführen und als Material ebenfalls faulende Bierhefe zu benutzen, da mir die ergiebigeren Hilfsmittel des Straßburger Pharmakologischen Instituts größere Mengen von Material zu verarbeiten gestatteten.

Als Kriterium für die Giftigkeit der Hefe und der aus ihr dargestellten Präparate dienten auch mir die Wirkungen bei Einspritzung der betreffenden Stoffe in die Venen von Hunden.

II. Eigene Untersuchungen. Darstellung des Sepsins.

Die Gewinnung der giftigen Hefe geschieht am zweckmäßigsten in folgender Weise.

Man läßt etwa 5 kg, am besten gewaschene, Preßhefe mit etwa 3—3 1/2 Liter Wasser übergossen im Sommer im Freien stehen. Nach

1) Zentralbl. f. die medizin. Wissensch. Jahrg. 1868. S. 497.

2) Anton Schmidt, Untersuchungen üb. d. Sepsin. Inaug.-Diss. Dorpat 1869.

Verlauf von wenigen Tagen tritt bei Sommertemperatur ein intensiver Fäulnisgeruch auf, der jedoch bei längerem Stehen der Flüssigkeit sehr rasch an Intensität abnimmt und schließlich verschwinden kann.

Für die Beurteilung der Giftigkeit der faulenden Masse ist man, wie erwähnt, auf den Tierversuch angewiesen. Ich habe den Zeitpunkt für die Weiterverarbeitung des Fäulnisgemisches stets dann für gekommen erachtet, wenn 20 ccm der durch Papier filtrierten Flüssigkeit einem Hund von 6—8 kg Körpergewicht in die Vena saphena langsam injiziert, den Tod des Versuchstieres innerhalb 12 Stunden unter den charakteristischen, weiter unten zu beschreibenden Erscheinungen herbeiführten.

Es ist hierzu zu bemerken, daß falls bei der Injektion von 20 ccm der Flüssigkeit nicht sofort Erbrechen erfolgt, dieselbe als nicht genügend wirksam betrachtet werden muß und die Weiterverarbeitung nicht lohnend ist. Mehr als 20 ccm der Flüssigkeit zu injizieren, ist wegen der bedeutenden Mengen von Ammoniak in derselben nicht ratsam, da der Tod infolge von Respirationsstillstand eintreten kann.

Durchschnittlich ist bei Sommertemperatur ein etwa vierwöchentliches Stehen der Hefe zum Erreichen dieses Wirksamkeitsgrades erforderlich. Hat die Flüssigkeit den letzteren erreicht, so wird zunächst dialysiert. Eine Filtration der ganzen Menge durch Papier ist wegen der Beschaffenheit des Fäulnisgemisches ausgeschlossen, doch kann man, um ein direktes Filtrieren durch Papier zu ermöglichen, wie ich das auch in einigen Versuchen mit Erfolg gemacht habe, das ursprüngliche Fäulnisgemisch mit Chlorkalzium- und dann mit Sodalösung versetzen, wobei mit dem entstehenden Niederschlag von kohlensaurem Kalzium der größte Teil der die Filtration hindernden Hefeteilchen oder des Hefedetritus mit ausgefällt wird. Die Weiterverarbeitung des Filtrats geschieht dann wie weiter unten angegeben. Der Vorteil dieses Verfahrens ist nur der, daß man das Anwachsen der Flüssigkeitsmengen beschränken kann.

Man läßt die Flüssigkeit unter öfterem Auf- und Umrühren, 24—36 Stunden auf dem Dialysator. Das Dialysat erweist sich, den früheren Erfahrungen entsprechend, zunächst als schwach oder gar nicht wirksam. Läßt man dasselbe aber längere Zeit, bei Sommertemperatur etwa zwei Wochen stehen, so trübt sich dasselbe durch reichliche Pilzwucherung. Der Tierversuch zeigt dann, daß das Dialysat nunmehr, unter Berücksichtigung des Verdünnungsgrades

desselben gegenüber der ursprünglichen, dialysierten Flüssigkeit, annähernd so giftig ist, wie die letztere es war.

Man wird wohl nicht irre gehen, wenn man annimmt, daß die Substanz oder die Substanzen, aus welchen die Pilze oder Bakterien das Sepsin bilden, die Vorstufen des Sepsins, in größerer Menge vorhanden sind (oder vielleicht auch rascher dialysieren) als das Sepsin selbst. Aus diesen würden dann beim Stehen des Dialysats wieder neue Mengen von Sepsin entstehen. Derartige Verhältnisse könnten die erwähnte Beobachtung erklären.

Das wirksame alkalisch reagierende Dialysat wird nun mit Salzsäure schwach angesäuert und mit Sublimatlösung versetzt, solange noch eine Trübung oder ein Niederschlag entsteht. Es bildet sich hierbei nur ein geringfügiger flockiger Niederschlag, von welchem abfiltriert wird.

Das Filtrat, in den meisten Fällen in einer Menge von zirka 20 Liter, wird mit Natriumkarbonat stark alkalisch gemacht und nun mit Sublimatlösung versetzt, solange noch ein Niederschlag entsteht.

In manchen Fällen habe ich zur Vermeidung der Zunahme des Flüssigkeitsvolumens auf nicht mehr im Laboratorium zu bewältigende Mengen alkoholische Sublimatlösungen für diese Fällungen verwendet.

Hierbei ist besonders darauf zu achten, daß die Fällung tatsächlich eine vollkommene ist, d. h. daß weder auf Zusatz von Natriumkarbonat- noch von Sublimatlösung zu dem Filtrate eine weitere Trübung entsteht.

Falls gegen Ende der Fällung der Niederschlag sich nicht mehr rasch und klar absetzt, das Abfiltrieren des Niederschlags also infolge Verstopfung der Filter Schwierigkeiten macht, kann man ohne Gefahr einer Lösung des Niederschlags Kochsalz zusetzen, worauf sich die Flüssigkeit klärt und die Filtration glatt und schnell vor sich geht. Der abfiltrierte gelblich-weiße, sehr voluminöse, dem Volumen nach, bei Verarbeitung von 5 kg Hefe nicht weniger als 2000 ccm betragende Niederschlag wird nun mit kleinen Mengen Wasser, am besten in der Weise ausgewaschen, daß man den gesamten Niederschlag in ein hohes, verhältnismäßig enges Standgefäß bringt, mit Wasser anrührt, absitzen läßt, dann das überstehende, alkalische Wasser abhebert und den Vorgang so oft wie nötig wiederholt, bis das Waschwasser neutral reagiert.

Aber auch dann kann es sich bei der Weiterverarbeitung zeigen, daß immer noch kleine Mengen von Natriumkarbonat in dem Niederschlag zurückgeblieben sind. Es empfiehlt sich daher zur sicheren Entfernung der später sonst bedeutende Schwierigkeiten verursachenden

Salze, den Niederschlag noch einmal auf das Filter zu bringen und das Auswaschen mit kleinen Mengen Wassers fortzusetzen, bis eine Probe des Waschwassers beim Abdampfen keinen Rückstand hinterläßt.

Bei Anwendung größerer Wassermengen zum Auswaschen läuft man Gefahr, durch Dissoziation des Quecksilberniederschlages Verluste an wirksamer Substanz zu erleiden. Es empfiehlt sich, das Auswaschen an einem dunklen Orte vorzunehmen, wenigstens den Niederschlag nicht dem intensiven Tageslicht oder gar dem direkten Sonnenlicht auszusetzen, weil hierbei sehr leicht und schnell eine Reduktion erfolgt, welche sich durch Dunkelwerden des Niederschlages infolge von Reduktion von Quecksilberverbindungen zu Metall kenntlich macht. Hierbei scheint der gesuchte, wirksame Körper, das Sepsin, verändert zu werden. Es ist mir in zwei Fällen passiert, daß stark geschwärzte, also reduzierte Quecksilberniederschläge sich bei der weiteren Verarbeitung als nicht sepsinhaltig erwiesen. Indessen geht diese Reduktion nur in alkalischer Lösung vor sich; ist der Nieder schlag einmal frei von Natriumkarbonat, so ist die Gefahr einer Veränderung desselben nur eine geringe. Ich habe solche, neutral reagierende Quecksilberniederschläge, allerdings im Dunkeln (im Keller) monatelang aufbewahrt und dann Sepsin daraus gewonnen.

Der von Natriumkarbonat befreite Quecksilberniederschlag wird mit Schwefelwasserstoff zerlegt. Man tut gut, durch eine geeignete Vorrichtung den Schwefelwasserstoff unter beträchtlichem Druck (etwa 1 m Wassersäule) aus dem Entwicklungsapparat in das den in Wasser verteilten Niederschlag enthaltende Gefäß einströmen zu lassen. Bei geringerem Drucke treten die Gasblasen zu langsam durch und rühren den schweren breiigen Niederschlag nicht genügend auf, so daß die Zerlegung desselben sehr lange, mitunter bis zu 30 Stunden dauert. Bei genügendem Drucke des durchströmenden Schwefelwasserstoffes kann die Zerlegung eines aus 5 kg Hefe gewonnenen Niederschlages in etwa 5—6 Stunden eine vollständige sein, was man an der rein schwarzen Farbe des gebildeten Schwefelquecksilbers erkennt. Beschleunigt wird natürlich die Zerlegung des Quecksilberniederschlages, wenn man denselben während des Eintretens von Schwefelwasserstoff beständig umrührt, etwa unter Zuhilfenahme eines mit einer kräftigen Turbine verbundenen Rührers. Ist die Zersetzung des Quecksilberniederschlages beendet, so wird vom Schwefelquecksilber abfiltriert, das letztere auf einer Nutsche scharf abgesaugt und das stark sauer reagierende Filtrat mittels eines raschen Luftstromes von überschüssigem Schwefelwasserstoff befreit. Zur Entfernung der Salzsäure wird die Flüssigkeit jetzt mit frisch bereitetem, sorgfältig

gewaschenem kohlensauren Silber versetzt und dann von Chlorsilber und etwa überschüssigem Silberkarbonat abfiltriert.

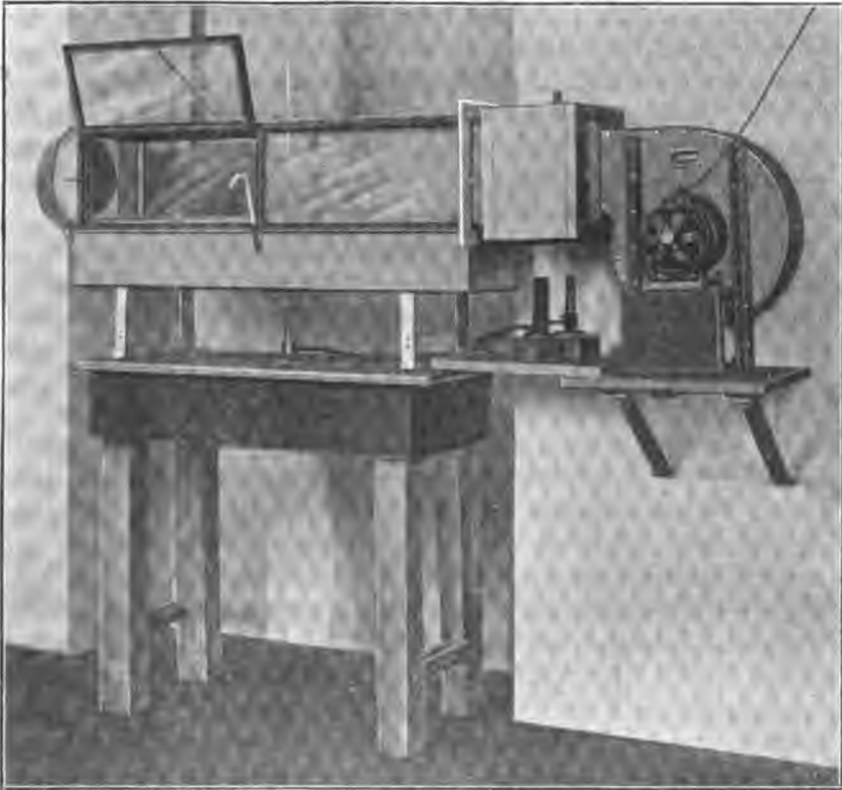
Die Entfernung der Salzsäure resp. des Chlors kann auch in der Weise erfolgen, daß man während der Zerlegung des Quecksilberniederschlages mit Schwefelwasserstoff, Natriumkarbonat in kleinen Mengen zugibt, so daß die überstehende Flüssigkeit immer nur schwach sauer reagiert. Ist die Zersetzung des Niederschlages eine vollständige, so wird vom Quecksilbersulfid abfiltriert und nun das schwach saure Filtrat vollständig neutralisiert oder schwach alkalisch gemacht, darauf wie weiter unten angegeben eingeengt und der Rückstand mit Alkohol ausgezogen, wobei nur geringe Mengen Kochsalz in den Alkohol übergehen. Man vermeidet auf diese Weise die Behandlung mit Silberkarbonat, und das Verfahren gestaltet sich etwas einfacher und billiger.

Das Filtrat wird durch Einleiten von Schwefelwasserstoff von gelöstem Silber befreit, vom Schwefelsilber abfiltrirt und Schwefelwasserstoff durch Einblasen oder Durchsaugen von Luft entfernt. Man erhält auf diese Weise eine Flüssigkeit von hell- bis dunkelgelber Farbe und von stark alkalischer Reaktion, welche bei einem Tierversuch am Hunde bei der intravenösen Injektion sich als wirksam erweisen kann, dieses aber aus noch nicht sicher festgestellten Gründen keineswegs in allen Fällen tut. Auch im günstigsten Falle habe ich die Lösung immer weniger wirksam gefunden als eine, unter Berücksichtigung der Konzentration der ursprünglichen Lösung oder des Dialysates, entsprechende Menge. Es ist durch die verschiedenen Manipulationen also schon Sepsin zerstört worden.

Erweist sich die auf die geschilderte Weise erhaltene Flüssigkeit beim Tierversuch als wirksam, so handelt es sich nun darum, aus der, auch bei größtmöglicher Sorgfalt in der Vermeidung von Wasserzufuhr bei der Überführung des Schwefelquecksilbers auf das Filter und beim Auswaschen, doch immerhin 5—6 Liter betragenden Flüssigkeitsmenge die wirksame Substanz zu gewinnen. Die Versuche, das Sepsin durch Ausfällen desselben zu gewinnen, schlugen fehl. Das Sepsin wird bei den zur Isolierung aus den Fällungen nach den üblichen Methoden nötigen Manipulationen zerstört.

Ich sah mich daher veranlaßt, die von Schmiedeberg und Bergmann eingeschlagene Methode der Alkoholextraktion des Trockenrückstandes einer wirksamen aus dem mittels Schwefelwasserstoff zerlegten Quecksilberniederschlag gewonnenen Lösung zu befolgen. Hier ergab sich dann die technische Schwierigkeit, so große wässerige Flüssigkeitsmengen bei niederer Temperatur mit den

mir im Laboratorium zur Verfügung stehenden Hilfsmitteln zur Trockene einzudampfen. Die Versuche, diese Aufgabe unter Anwendung der gewöhnlichen Laboratoriums Vakuumdestillationsapparate zu lösen, mißlangen. Eine vorher wirksame genau mit Salzsäure oder Schwefelsäure neutralisierte Lösung fand ich bei einem derartigen Versuche nach einstündigem Erwärmen auf 35⁰ bei 25 mm



Quecksilberdruck unwirksam. Während dieser Zeit waren nur einige hundert Kubikzentimeter Wasser überdestilliert.

Bei den hier in Betracht kommenden Flüssigkeitsmengen war auch ein Einengen der Lösungen im Vakuumexsikkator über Schwefelsäure bei Zimmertemperatur nicht ausführbar. Die Lösungen veränderten sich im Laufe der hierzu erforderlichen langen Zeit durch Bakterien- und Pilzwucherungen usw., und die schließlich erhaltenen, kristallinischen Körper erwiesen sich als unwirksam.

Die Aufgabe wurde schließlich in der Weise gelöst, daß die Ver-

dampfung der wässerigen Flüssigkeit im Luftstrom vorgenommen wurde, wobei die Temperatur der einzuengenden Lösung in keinem Falle 23° überstieg.

Die Versuchsanordnung und der zu diesem Zwecke besonders konstruierte Apparat wird wohl am besten an der Hand der S. 255 wiedergegebenen Abbildung verständlich.

Rechts auf der Abbildung, auf dem Wandbrett aufgeschraubt, sieht man den den Luftstrom erzeugenden Apparat, einen von der Firma Siemens und Halske gelieferten sog. Zentrifugal Drehstrom-Ventilator, Type VDL 4.5, welcher nach Angabe der genannten Firma in der Minute 1360 Umdrehungen macht und 25 cbm Luft in der Minute fördert. Der Energiebedarf des Motors beträgt zirka 280 Watt = 0,25 P.S. bei einer Spannung des Drehstromes von 120 Volt. Der Druck des Luftstromes beträgt 50 mm Wassersäule.

Der durch diesen Apparat erzeugte Luftstrom wird durch eine Heizvorrichtung und dann durch einen Glaskasten, welcher auf einem großen Wasserbade (125×30×16 cm) aus Weißblech sitzt, sodann durch das weite Abzugsrohr durch ein Fenster ins Freie geleitet. Die Heizvorrichtung, zwischen Ventilator und Glaskasten eingeschaltet, besteht aus einem mit Asbestpappe überzogenen, doppelwandigen Kasten aus Eisenblech, dessen äußere Bodenfläche durchlocht ist, so daß die von den untergestellten Brennern erzeugten heißen Verbrennungsgase zwischen den Wänden des Heizkastens emporströmen und durch eine oben befindliche kleine Öffnung von 3 cm Durchmesser entweichen können. Die zu verdampfende Flüssigkeit wird in Schalen mit ebenem Boden in den Glaskasten auf das Wasserbad gebracht und das in dem letzteren befindliche Wasser nahezu zum Sieden erhitzt. Die eine Hälfte der vorderen Fläche des Glaskastens bildet ein aufklappbares Fenster (in der Abbildung geöffnet), welches das bequeme Hineinbringen und Herausnehmen der die Flüssigkeit enthaltenden Schalen ermöglicht. In der Mitte des Glaskastens kann von oben her ein Thermometer durch die mittlere Holzleiste eingeschoben und befestigt werden. Wo die räumlichen Verhältnisse es gestatten und eine höhere Temperatur als 23° erwünscht erscheint, könnte durch entsprechende Verlängerung des Heizkastens und vermehrte Wärmezufuhr die Temperatur der durch den Apparat streichenden Luft nach Wunsch erhöht werden.

Gegenüber der Vakuumdestillation bietet diese Art der Verdampfung im Luftstrom mancherlei Vorteile in Fällen, wo es sich um die Gewinnung von temperaturempfindlichen, nicht flüchtiger und nicht luftresp. sauerstoffempfindlicher Substanzen handelt.

Der Betrieb ist billig, da der Stromverbrauch ein geringer ist. Sechs Liter wässeriger Flüssigkeit können mit einem Kostenaufwand von 50 Pfg. zur Trockene eingedampft werden. Während des Abdampfens erfordert der Apparat keinerlei Beaufsichtigung. Unangenehm riechende Flüssigkeiten können ohne Störung darin zum Abdampfen gelangen, weil die Abluft direkt ins Freie gelangt. Die Gefahr einer Verunreinigung des Rückstandes durch Staub usw. ist nach meinen Erfahrungen eine sehr geringe; die Geschwindigkeit des Luftstromes gestattet keine Sedimentierung der Staubpartikelchen.

Bei der beschriebenen Versuchsanordnung und unter Zuhilfenahme des abgebildeten Apparates gelang es die 5—6 Liter wässeriger Flüssigkeit bei 22—23° innerhalb 6—8 Stunden zur Trockene einzudampfen. Dieser Vorgang erfordert bald längere, bald kürzere Zeit je nach dem Sättigungsgrade der Luft mit Wasserdampf und der Temperatur derselben.

Der nach dem Verjagen des Wassers zurückgebliebene Rückstand wird dann mit absolutem Alkohol ausgezogen, wobei nur ein Teil desselben in Lösung geht. In manchen Versuchen habe ich auch den Rückstand in möglichst wenig Wasser aufgenommen, die wässerige Lösung filtriert und dann dieselbe im Vakuumexsikkator über Schwefelsäure zur Trockene gebracht. Der Trockenrückstand wurde dann wie weiter unten angegeben, mit Alkohol extrahiert. Bei diesem Verfahren läuft man weniger Gefahr bei der nachherigen Fällung mit Schwefelsäure Natriumsulfat zu erhalten, infolge der vollständigen Entfernung des Wassers und somit von Natriumchlorid oder -Karbonat. Die alkoholische Lösung wird filtriert und zum Filtrat in Alkohol gelöste konzentrierte Schwefelsäure tropfenweise zugeben.

Hat man nun den in alkalischer (Soda) Lösung mittels Sublimat erhaltenen Niederschlag nicht genügend ausgewaschen, so wird beim Zusatz von Schwefelsäure zu der genannten alkoholischen Lösung des Verdampfungsrückstandes das gebildete Natriumsulfat sofort kristallinisch ausfallen[1].

War der Quecksilber-Natriumkarbonat-Niederschlag vollständig ausgewaschen worden, so entsteht auf Zusatz von Schwefelsäure zur alkoholischen Lösung zunächst nur eine Trübung. Man läßt dann die Flüssigkeit längere Zeit, 12—18 Stunden, stehen, worauf die Trübung verschwunden ist und sich an den Wänden des Kolbens ein feiner Anflug von teils kristallinischer, teils amorpher Beschaffenheit gebildet hat. Die klare alkoholische Lösung wird dann abgegossen und nochmals wenig alkoholische Schwefelsäure zugesetzt. Es lassen sich für die Ausfällung des Sepsins keine festen Regeln

1) Vgl. Fischer, Zentralbl. f. d. med. Wissensch. Jahrg. 1868. S. 662.

bezüglich der zuzusetzenden Schwefelsäuremenge usw. aufstellen, schon deshalb nicht, weil die in der alkoholischen Lösung enthaltenen Mengen Sepsins von Fall zu Fall variieren. Es ist Sache der Erfahrung, den Zusatz von Schwefelsäure und eventuell von Äther richtig zu bemessen. Die zweite Fällung, scheinbar amorph, wird beim Stehenlassen bald kristallinisch und enthält in der Regel die Hauptmenge des in der alkoholischen Lösung enthaltenen Sepsins in Form des kristallinischen schwefelsauren Salzes. Durch vorsichtigen Zusatz von Äther kann man dann noch weitere kristallinische Fällungen erhalten, welche im günstigen Falle auch noch schwefelsaures Sepsin enthalten. Setzt man größere Mengen Äther zu der alkoholischen schwefelsäurehaltigen Lösung zu, so scheidet sich eine gelbbraune sirupöse Masse aus, in welcher ich zuweilen nach mehrwöchentlichem Stehen eine beginnende Kristallisation bemerken konnte.

Zur weiteren Reinigung der bei der zweiten Fällung erhaltenen Kristalle, welche sich bei dem Tierversuch am Hunde als sehr wirksam erwiesen, wurden dieselben in möglichst wenig Wasser gelöst, die Lösung filtriert und zum Filtrat Alkohol bis zur beginnenden Trübung zugesetzt. Es schieden sich über Nacht wohlausgebildete, mit dem unbewaffneten Auge sofort als feine Nadeln erkennbare Kristalle aus, welche nochmals umkristallisiert wurden und dann eine Länge von $^1/_2$—$^3/_4$ cm erreichten.

Aus 5 kg Preßhefe habe ich nach dieser Methode durchschnittlich 0,03 g schwefelsaures Sepsin erhalten; doch lieferten eine ganze Anzahl von Versuchen überhaupt keine Ausbeute an wirksamer Substanz. Ich habe daher, um genügend Substanz für die Elementaranalysen und die wenigen Tierversuche zu bekommen, im Laufe von mehr als drei Jahren über 100 kg Hefe verarbeiten müssen. Bei diesem Sachverhalt scheint es ausgeschlossen, daß, mit den im Laboratorium disponiblen Mitteln, in absehbarer Zeit eine genügende Menge reiner Substanz für die eingehende pharmakologische Untersuchung und eventuell für die Konstitutionsbestimmung des Sepsins beschafft werden kann.

Nach dem Trocknen über Schwefelsäure im Vakuum exsikkator bei gewöhnlicher Temperatur wurden die Kristalle der Elementaranalyse unterworfen, wobei sich die folgende prozentische Zusammensetzung ergab.

Präparat I.

0,2015 g Substanz gaben:

0,1925 g CO_2 = 0,0525 g C = 26,05 Proz. C und
0,1152 g H_2O = 0,0128 g H = 6,35 Proz. H.

0,2113 g schwefelsaures Sepsin gaben nach Kjeldahl unter Zusatz von metallischem Quecksilber zur P_2O_5-haltigen konz. H_2SO_4 0,02541 g N = 12,02 Proz. N.

0,2023 g schwefelsaures Sepsin gaben 0,2045 g $BaSO_4$ = 0,0860 g H_2SO_4 = 42,51 Proz.

Präparat II.

0,2113 g Substanz gaben:

0,2002 g CO_2 = 0,0546 g C = 25,84 Proz. C

0,1271 g H_2O = 0,0141 g H = 6,67 Proz. H.

0,2214 g gaben nach Kjeldahl 0,02709 g N = 12,23 Proz. N.

0,2123 g schwefelsaures Sepsin gaben 0,2144 g $BaSO_4$ = 0,09017 g H_2SO_4 = 42,47 Proz.

Aus den gefundenen Prozentzahlen berechnet sich als einfachster Ausdruck für die Zusammensetzung des schwefelsauren Sepsins die Formel: $C_5H_{14}N_2O_2 + H_2SO_4$, wobei das Molekulargewicht zunächst nicht in Betracht kommen soll.

	Berechnet für $C_5H_{14}N_2O_2+H_2SO_4$	Gefunden im Mittel
C	= 25,86 Proz.	25,94 Proz.
H	= 6,89 „	6,51 „
N	= 12,06 „	12,12 „
H_2SO_4	= 42,24 „	42,49 „

Das schwefelsaure Sepsin bildet im trockenen Zustande eine sehr leichte, voluminöse, weiße Masse, die aus verfilzten Nadeln besteht, vergleichbar in seiner Beschaffenheit dem salzsauren Morphin.

Eine kleine Menge auf dem Platinblech erhitzt entwickelt reichlich unangenehm riechende Dämpfe und hinterläßt eine voluminöse, schwammige Kohle. Das Salz zeigt keinen scharfen Schmelzpunkt. Es ist in Wasser äußerst leicht, in Alkohol schwer- in absolutem Äther so gut wie unlöslich.

Eine wässerige Lösung von schwefelsaurem Sepsin gibt mit Phosphorwolfram- und Phosphormolybdänsäure Fällungen. Kaliumquecksilberjodid erzeugt keinen Niederschlag.

Die von Bergmann[1]) beschriebene, nach diesem Autor in wirksamen Lösungen nach Zusatz von Salpetersäure auftretende rote oder rosa Färbung konnte ich bei meinen wirksamen Kristallen nicht beobachten.

Die freie Base ist ebenfalls in Wasser leicht löslich. Die wässerige Lösung derselben reagiert stark alkalisch.

1) Bergmann, loc. cit. p. 35—36.

Engt man im Vakuumexsikkator über Schwefelsäure bei gewöhnlicher Temperatur eine wässerige Lösung von freiem Sepsin ein, so bleibt ein nahezu farbloser, sirupöser Rückstand zurück, welcher noch pharmakologisch wirksam sein kann, diese Eigenschaft aber bei wiederholtem Lösen und Eindampfen im Exsikkator, auch bei gewöhnlicher Temperatur verliert.

Auch das schwefelsaure Sepsin wird beim Eindampfen seiner wässerigen Lösung bei Wasserbadtemperatur unwirksam. Bei mehrmaligem Abdampfen geht das Sepsinsulfat in Pentamethylendiaminsulfat (1,5 Diaminopentan) über, welches weniger wirksam als Ammoniak ist. Schmiedeberg hat diesen Körper bereits im Jahre 1870 aus fauler Hefe gewonnen, aber damals nicht näher charakterisiert. Später hat K. Tamba[1]) derartige, aus einem faulenden Hefegemisch erhaltene unwirksame Kristalle im Straßburger Pharmakologischen Institut analysiert und dabei Analysenzahlen erhalten, welche mit denjenigen von Brieger[2]) für den von ihm „Cadaverin“ genannten Körper erhaltenen gut übereinstimmen.

Versuch: Einige Zentigramm Sepsinsulfat werden in 10 ccm Wasser gelöst und auf dem Wasserbade zur Trockene eingedampft. Lösen und Eindampfen werden 6 mal wiederholt. Der Rückstand wird in Wasser gelöst, die Schwefelsäure mittels sehr verdünnter Barytlösung genau entfernt, das Baryumsulfat abfiltriert und das Filtrat mit Salzsäure angesäuert. Zu dieser salzsauren Lösung wird Platinchlorid zugesetzt. Es bildet sich ein Platindoppelsalz, welches bei der Analyse einen Gehalt von 38,32 Proz. Platin zeigte. Cadaverinplatinchlorid $C_5H_{14}N_2 . 2HCl . PtCl_4$ verlangt Platin 38.08 Proz. (Platin = 195).

Ein Vergleich der empirischen Formel des Sepsins mit derjenigen des Cadaverins,



Sepsin



Cadaverin

ließ genetische Beziehungen dieser beiden Körper sofort vermuten.

Der Versuch hat diese nahe Verwandtschaft bestätigt, und es liegt die Annahme nahe, daß das Sepsin beim Abbau der hochmolekularen, in der Hefe vorhandenen Verbindungen unter bakteriellen Einflüssen entsteht und die Muttersubstanz, die unmittelbare Vorstufe des Cadaverins darstellt. Wenn nun aber der Übergang des Sepsins in Cadaverin schon bei derartig wenig eingreifenden Vorgängen wie in dem oben wiedergegebenen Versuch erfolgt, so

1) Nach unveröffentlichten, in meinem Besitze befindlichen Notizen.

2) L. Brieger, Über Ptomaïne. Berlin 1885 u. 1886.

dürften sich aus der Labilität des Sepsinmoleküls die Mißerfolge anderer Darstellungsverfahren und die minimalen Ausbeuten bei meinen Versuchen erklären.

Die Labilität des Sepsinmoleküls geht ferner aus der Tatsache hervor, daß eine wirksame, verdünnte, neutrale wässerige Lösung von Sepsinsulfat sich sehr schnell gelb, später bräunlich färbt und nach einiger Zeit ihre Wirksamkeit gänzlich eingebüßt hat. Auch chemisch reines Sepsinsulfat in Substanz erleidet beim Aufbewahren im Vakuumexsikkator über Schwefelsäure, vor Licht geschützt, eine Veränderung. Ein kristallinisches Präparat welches ich am 14. August 1903 geprüft und vollkommen wirksam befunden hatte, erwies sich bei einem am 8. Januar 1904 vorgenommenen Tierversuche als nahezu unwirksam, nachdem es während dieser Zeit im Vakuum über Schwefelsäure an einem vor Licht geschützten Ort gestanden hatte. Eine Gewichtsabnahme konnte nicht festgestellt werden. Die Elementaranalyse eines derartigen unwirksam gewordenen Präparates müßte ergeben, ob es sich um eine intramolekulare Umlagerung oder um Abspaltung irgend welcher Atomgruppen, eventuell unter Austritt von Wasser aus dem Molekül, handelt.

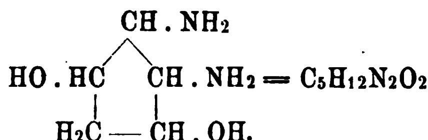
Die Möglichkeit einer intramolekularen Umlagerung ist nicht ohne weiteres von der Hand zu weisen, weil, wie es scheint, das Sepsin eine ungesättigte Verbindung ist. Eine wässerige Lösung von schwefelsaurem Sepsin entfärbt momentan, auch bei Gegenwart überschüssiger verdünnter Schwefelsäure, zugesetzte Permanganatlösung, woraus, nach Beobachtungen von A. v. Baeyer[1]) und von Willstätter[2]), auf eine Doppelbindung geschlossen werden kann. Auch das auf S. 253 angegebene Reduktionsvermögen des Sepsins könnte seine Erklärung in der Annahme der ungesättigten Natur des Sepsinmoleküls finden. Weitere Untersuchungen sind jedoch zur Entscheidung dieser Fragen unerläßlich.

Was schließlich die wahrscheinliche Konstitution des Sepsinmoleküls betrifft, so lassen sich darüber bis jetzt nur Vermutungen aufstellen. Sicher festgestellt ist nur die Tatsache, daß aus Sepsin sehr leicht Cadaverin oder Pentamethylendiamin, also eine Verbindung der aliphatischen Reihe mit offener Kohlenstoffkette, gewonnen werden kann. Das Sepsin kann demnach als ein Dioxycadaverin aufgefaßt werden, also ein Diaminodioxypentamethylen darstellen. Wenn man eine Ringstruktur für das Sepsinmolekül in Betracht zieht,

1) v. Baeyer, Annalen d. Chemie u. Pharmazie. CCXLV. S. 146. 1888.

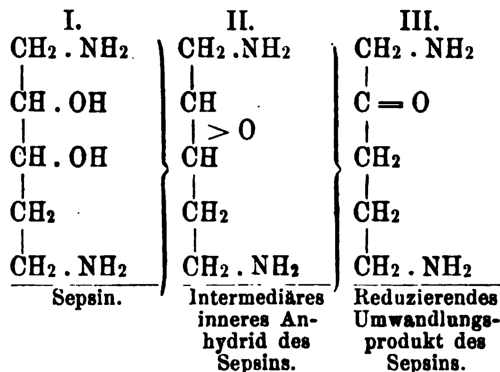
2) Berichte der Deutschen chem. Gesellschaft. Jahrg. XXVIII. 2280, 3282 (1895), XXX. 17, 724 (1897), XXXIII. 1167 (1900).

d. h. einen Pentamethylenring demselben zugrunde legt, so würde



diese Annahme allerdings auch ein Minus von 2 Wasserstoffatomen gegenüber der berechneten Formel $C_5H_{14}N_2O_2$ ergeben.

Handelt es sich um eine offene Kette, in welcher sich zwei Hydroxyle an benachbarten Kohlenstoffatomen finden, so würde eine Wasserabspaltung und Verschiebung von Wasserstoff (Wanderung eines H-Atoms oder einer Hydroxylgruppe) unter dem Einfluß von Alkali, das Auftreten einer Ketongruppe und dadurch das beobachtete Reduktionsvermögen des Sepsins erklären können, wie folgendes Schema es veranschaulicht.



Für das Endresultat ist es hier gleichgültig, ob wir mit v. Baeyer annehmen, daß bei dem Übergang einer Atomgruppierung CH.OH — CH.OH in CH_2.CO die Wasserabspaltung den primären Vorgang darstellt, wobei als unbeständiges Zwischenprodukt ein ungesättigter Alkohol CH:C.OH anzunehmen wäre, oder ob zunächst eine Verschiebung einer Hydroxylgruppe von einem Kohlenstoffatom zum andern — CH.OH — CH.OH $\longrightarrow$ CH_2.C$\begin{smallmatrix}-OH\\-OH\end{smallmatrix}$ — und dann erst die Wasserabspaltung erfolgt.

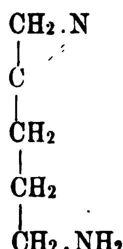
Umsetzungen dieser Art erfolgen in den meisten Fällen erst bei höherer Temperatur. In letzter Zeit haben jedoch Wohl und Österlin[1]) von der Weinsäure ausgehend gezeigt, daß eine Verschiebung

[1]) A. Wohl und C. Österlin, Überführung der Weinsäure in Oxalessigsäure durch Wasserabspaltung bei niederer Temperatur. Berichte d. deutsch. chem. Gesellschaft. Jahrgang XXXIV. S. 1139. 1901.

einer Hydroxylgruppe von einem Kohlenstoffatom zum andern auch bei gewöhnlicher Temperatur erfolgen kann. Die Reaktion ließ sich in diesem speziellen Falle schrittweise verfolgen und bietet wegen der schon von v. Baeyer[1]) hervorgehobenen Analogie solcher Vorgänge mit den Fermentwirkungen, insbesondere den Gärungserscheinungen, ein besonderes Interesse.

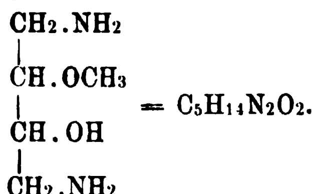
Ähnliche Verhältnisse bedingen wahrscheinlich auch den von Lobry de Bruyn und van Ekenstein[2]) beobachteten, durch schwache Alkaliwirkung erfolgenden Übergang von Glukose in andere Hexosen.

In einem derartig wie oben sub. 3 konstituierten Körper würde höchstwahrscheinlich die innere Anhydridbildung noch weiter gehen, so daß ein Körper



resultieren würde, welcher aller Wahrscheinlichkeit nach auch reduzierende Eigenschaften aufweisen würde.

Schließlich wäre noch die Möglichkeit, daß in dem Sepsin ein Oxymethoxytetramethylendiamin vorläge, ins Auge zu fassen.



Vielleicht spielen derartige Verhältnisse eine Rolle beim Verhalten des Sepsins im Organismus und sind von Bedeutung für das Zustandekommen der nun zu beschreibenden Wirkungen.

III. Pharmakologische Wirkungen des Sepsins.

Die Folgen der intravenösen Injektion eines Filtrates von faulender Hefe, faulendem Blute oder faulendem Fleische auf den tierischen

1) v. Baeyer, Über die Wasserentziehung und ihre Bedeutung für das Pflanzenleben und die Gärung. Berichte d. d. chem. Gesellsch. Jahrg. III. S. 63. 1870.

2) Lobry de Bruyn und van Ekenstein, Berichte d. d. chem. Gesellsch. Jahrg. XXVIII. S. 3078. 1895.

Organismus sind seit Gaspard (1844) so oft und so ausführlich beschrieben worden[1]), daß ich mich darüber an dieser Stelle kurz fassen kann.

Es fragte sich vor allen Dingen, ob die Wirkungen des reinen Sepsins in jeder Beziehung mit denen der erwähnten giftigen Substanzen übereinstimmten.

Injiziert man einem mittelgroßen Hunde von 7—8 kg Körpergewicht eine neutral reagierende wässerige Lösung von 20 mg schwefelsaurem Sepsin = 11,5 mg freie Base in die Vena saphena, so erfolgt zunächst eine Beschleunigung und Vertiefung der Respiration. Sehr bald, meistens noch wärend der Injektion, tritt dann Erbrechen ein, das sich öfters wiederholen kann. Gleichzeitig beobachtet man eine durch die Bauchdecken wahrnehmbare und hörbare verstärkte Darmperistaltik. Sehr bald treten Kotentleerungen auf, zunächst von normaler Beschaffenheit.

Um diese Zeit pflegt das Tier die normale Körperhaltung noch behaupten zu können. Nach Verlauf von 1—2 Stunden, während welcher Zeit das Erbrechen und der Abgang von Darminhalt unter heftigen Tenesmen sich häufig wiederholen und die Dejektionen immer dünnflüssiger werden, liegt das Tier bei scheinbar intaktem Sensorium auf der Seite und reagiert kaum auf heftige mechanische Reize. Von Zeit zu Zeit macht es noch den Versuch sich aufzurichten, um die Kotentleerung in gewohnter, normaler Stellung vorzunehmen.

Ist der Versuch nach heftigem Drängen mißlungen, so legt es sich wieder vollkommen apathisch nieder. Bald kommt es jetzt zur Entleerung von Blut mit dem Kote und allmählich von fast reinem Blute. Das Tier verharrt nunmehr in irgend einer ihm gegebenen Lage und scheint heftige Schmerzen zu empfinden. Die Atmung wird um diese Zeit sehr tief und wenig frequent,

1) 1. Frese, Experimentelle Beiträge zur Ätiologie des Fiebers (Versuche über die pyrogenen Eigenschaften des putriden Giftes). Inaug.-Diss. Dorpat 1866. — 2. C. Petersenn, Beiträge zur Kenntnis von dem Verhalten des putriden Giftes in faulendem Blute. Inaug.-Diss. Dorpat 1869. — 3. W. von Raison, Experimentelle Beiträge zur Kenntnis der putriden Intoxikation und des putriden Giftes. Inaug.-Diss. Dorpat 1866. — 4. C. G. Riemschneider, Über den Einfluß der putriden Intoxikation auf den Blutdruck. Inaug.-Diss. Dorpat 1874. — 5. Arnold Schmitz, Zur Lehre vom putriden Gift. Inaug.-Diss. Dorpat 1867. — 6. E. Weidenbaum, Experimentelle Studien zur Isolierung des putriden Giftes. Inaug.-Diss. Dorpat 1867. — 7. E. Bergmann, Das putride Gift und die putride Intoxikation. Dorpat 1868. W. Gläsers Verlag.

und in komatösem Zustande geht das Tier zu grunde. Krämpfe habe ich im ganzen Verlaufe der Vergiftung nie eintreten sehen.

Diese Erscheinungen stimmen vollkommen mit denen überein, die nach der Beschreibung aller Autoren und auch nach meinen Beobachtungen bei der Injektion fauler, giftiger Stoffe in das Blut beobachtet worden sind.

Bei der Sektion finden sich im Magen- und Darmkanal hochgradige, für diese Vergiftung charakteristische Veränderungen. Es handelt sich im wesentlichen um eine intensive, namentlich die Kapillaren betreffende Hyperämie und als Folge derselben um mehr oder weniger verbreitete Ekchymosen. Die beistehenden Abbildungen veranschaulichen diese Veränderungen in typischer Weise.

Tafel II zeigt den Magen und einen Teil des Duodenums eines 7,4 kg schweren Hundes, welchem 20 ccm eines Filtrates von faulender Hefe in die Vena saphena injiziert wurden. Die Injektion erfolgte um 7 Uhr abends. Um 10 Uhr 30 Minuten lebte das Tier noch. Um 1 Uhr in der Nacht fand ich den Hund tot. Die Sektion wurde am folgenden Morgen um 9 Uhr ausgeführt. Das Präparat wurde dann vom Zeichner sofort in Arbeit genommen und die Zeichnung fertiggestellt, bevor eine merkliche Veränderung an dem Präparate eingetreten war.

Die Tafeln III und IV veranschaulichen die Veränderungen an der Magen- und Darmschleimhaut nach der Injektion von Sepsin in das Blut.

Dem Hunde, einem großen Pudel von 21 kg Körpergewicht, waren um 7 Uhr 20 mg schwefelsaures Sepsin in die Vena saphena injiziert worden. Die charakteristischen Erscheinungen stellten sich innerhalb 2 Stunden ein, und um 10 1/4 Uhr starb das Tier. Die Sektion wurde am nächsten Morgen um 9 Uhr ausgeführt und der Magen sowie einzelne Teile des Darmes dem Zeichner sofort zur Reproduktion übergeben.

Auf der Tafel III sehen wir in 2/3 der natürlichen Größe den Magen des betreffenden Hundes. Die zahlreichen Ekchymosen und die starke allgemeine Hyperämie sind deutlich zu erkennen.

Tafel IV veranschaulicht das nächstfolgende Stück des Dünndarms, in dessen Schleimhaut es infolge der Sepsinwirkung innerhalb 3 1/4 Stunden zu Geschwürsbildungen gekommen ist.

Auf derselben Tafel zeigt das kürzere Stück des Darmes die Übergangsstelle des Dünndarms in den Dickdarm; auf dieser Abbildung tritt die Blutung an den Längsfalten des Kolons besonders deutlich hervor.

Die Veränderungen, die einerseits die faule, giftige Hefe und andrerseits das Sepsin an der Schleimhaut des Magens und des Darmkanals hervorbringen, stimmen demnach vollkommen miteinander überein.

In der Regel sind der Pylorusteil des Magens, das Duodenum und das Rectum am stärksten, der mittlere Teil des Dünndarms am schwächsten betroffen. Nach v. Raison [1]) sollen beim Pferde nur der Magen und das Kolon nach der Injektion fauler giftiger Stoffe stärkere Veränderungen erkennen lassen.

Bemerkenswert scheint mir, daß die Peyerschen Plaques nur wenig, wenn überhaupt, angegriffen werden. Bei der Rizin- und Abrinvergiftung sind diese Gebilde im allgemeinen stark beteiligt.

Auch in solchen Fällen, wo das Versuchstier schon auf dem Operationstisch, etwa 10—15 Minuten nach der Injektion von allzugroßen Mengen eines wirksamen Filtrates von fauler Hefe oder auch von reinem Sepsin verendete, wie mir das anfänglich passiert ist, zeigten Magen- und Darmschleimhaut bei der sofort vorgenommenen Sektion nicht zu verkennende Hyperämie, aber keine Ekchymosen.

Der nach eingetretenem Tode vorgefundene Inhalt des Darmes ist in der Regel sehr dünnflüssig und von gelb-rötlicher, anscheinend von Blutbeimischung herrührender Farbe, den Angaben der Autoren gemäß vergleichbar den Reiswasserstühlen der Cholera.

In einzelnen Fällen wurden beginnende oder auch vorgeschrittenere Geschwürs- oder Abszeßbildungen in der Darmschleimhaut, speziell in derjenigen des Duodenums beobachtet. An dem auf Tafel IV abgebildeten Darmstück lassen sich solche Geschwüre, welche innerhalb 3 1/4 Stunden nach der Injektion von 20 mg Sepsinsulfat in das Blut entstanden sind, deutlich erkennen.

Die übrigen Organe, mit Ausnahme der Milz, wiesen im ganzen nur geringfügige Veränderungen auf. Ich habe zuweilen Ekchymosen in der Lunge und in der Leber konstatieren können, desgleichen konnten in manchen Fällen subendokardiale Blutungen, aber keineswegs regelmäßig, beobachtet werden.

Eine allgemeine Hyperämie der Bauchorgane stärkeren oder schwächeren Grades kommt indessen regelmäßig vor. Am auffallendsten ist der Blutreichtum der Milz, in welcher hämorrhagische Infarkte nicht gerade selten zu finden sind. Dieses Organ zeigt in manchen Fällen eine unverkennbare Volumenzunahme oder Schwellung.

---

1) W. v. Raison, loc cit. p. 72.

Die Nieren wiesen außer der allgemeinen Hyperämie keine besonderen Erscheinungen auf.

Histologische Untersuchungen der Organe habe ich nicht vorgenommen, nachdem in einem Falle eine mikroskopische Untersuchung der Organe eines mit einem Filtrate von faulender Hefe intravenös vergifteten Hunde, ausgeführt von Herrn Dr. Schickele, damaligem Assistenten des Herrn Professor v. Recklinghausen, nur Blutaustritte in den Organen und kleine inzipiente Abszeßbildungen, nirgends aber Embolien erkennen ließ. Auf das Fehlen von Embolien haben schon von Bergmann[1]) und Weidenbaum[2]) bei ihren Untersuchungen hingewiesen. Ich betone diese Befunde hier, weil daraus hervorgeht, daß die Blutextravasate nicht als Folge der Verlegung oder Verstopfung der Blutbahnen aufgefaßt werden können. Waren schon bei der intravenösen Injektion einer derartigen Flüssigkeit, wie sie ein Filtrat von fauler Hefe darstellt, Embolien nicht nachzuweisen, so konnte bei der Injektion einer wässerigen, neutral reagierenden Lösung von reinen Sepsinsulfatkristallen das Auftreten von Embolien als Ursache der Blutextravasate von vornherein ausgeschlossen werden.

Die oben beschriebenen Wirkungen des Sepsins, welche innerhalb 4 Stunden nach der Injektion von 20 mg des schwefelsauren Salzes bei einem mittelgroßen Hunde sicher zum Tode führen, treten auch nach der intravenösen Einverleibung kleinerer Mengen des Giftes ein. Obwohl es nach Einverleibung von 10 mg Sepsinsulfat zu heftigen Erscheinungen, blutigen Durchfällen usw. kommen kann, erfolgt nach meinen Beobachtungen nach solchen Gaben der Tod nicht. Der Hund erholt sich innerhalb 2—3 Tagen und zeigt dann keine weiteren Folgen der stattgehabten Vergiftung.

Am Kaninchen habe ich nur einmal experimentiert. Das betreffende Versuchstier wog 3200 g, erhielt 20 mg Sepsinsulfat intravenös und zeigte ähnliche Erscheinungen seitens des Darmkanals, wie ich sie bei Hunden beobachtet habe. Es erholte sich jedoch vollständig nach Verlauf von 24 Stunden. Demnach scheint das Kaninchen gegen Sepsin viel weniger empfindlich zu sein als der Hund. Aus Mangel an Substanz habe ich keine weiteren Versuche am Kaninchen anstellen können.

Frösche erwiesen sich als ungeeignet für Versuche mit Sepsin,

---

1) Bergmann, Das putride Gift u. die putride Intoxikation. Dorpat 1868. S. 16.

2) Weidenbaum, Experimentelle Studien zur Isolierung des putriden Giftes. Inaug.-Diss. Dorpat 1867.

weil bei diesen Tieren die Darmerscheinungen nur nach sehr großen Gaben und auch dann nicht regelmäßig und nur mit geringer Intensität auftreten.

Bei einer Anzahl von chemisch teils genauer (Morphin) charakterisierten, sowie auch bei chemisch noch nicht definierbaren Giften (Ricin, Abrin) und auch bei solchen bakteriellen Ursprungs hat man in neuerer Zeit eine Gewöhnung an oder eine Immunisation des Organismus gegenüber denselben experimentell hervorgerufen. Es bot daher die Frage, ob sich dem reinen Sepsin gegenüber, welches doch unzweifelhaft bakteriellen Ursprungs und jetzt auch **chemisch charakterisiert** ist, eine Gewöhnung erzielen ließe, ein besonderes Interesse. Ich habe einen derartigen Versuch am Hunde gemacht und dabei gefunden, daß bei allmählicher Steigerung der einverleibten Mengen des Giftes tatsächlich eine Gewöhnung an dasselbe sich erzielen läßt.

Versuch: Hund von 8 kg Körpergewicht.

29. Januar 1904. Injektion von 5 mg schwefelsaurem Sepsin intravenös. Es erfolgt Erbrechen und später Entleerung von dünnflüssigen Stühlen. Keine blutigen Durchfälle.

30. Januar 1904. Hund scheinbar normal. Frißt das gereichte Futter.

1. Februar 1904. Injektion von 10 mg schwefelsaurem Sepsin. Erbrechen. Kotenleerung, zunächst von fester, später von breiiger Beschaffenheit. Keine Diarrhöen.

3. Februar 1904. Injektion von 20 mg Sepsinsulfat. (Sonst tödliche Gabe!) Erbrechen. Der Hund frißt 2 Stunden nach erfolgter Injektion.

4. Febuar 1904. Injektion von 20 mg Sepsinsulfat. Keine Erscheinungen. Auch späterhin hat das Versuchstier keine weiteren Folgen der stattgehabten Einverleibung von insgesamt 55 mg Sepsinsulfat erkennen lassen.

Nach den Resultaten dieses Versuches scheint eine Gewöhnung an das Sepsin beim Hunde einzutreten und rasch erfolgen zu können, wie wir das bei einer Anzahl anderer chemisch genauer bekannter Gifte bereits kennen.

IV. Über den Charakter der Sepsinwirkung.

Vergleichen wir die oben geschilderten Wirkungen des Sepsins mit den Wirkungen anderer, chemisch und pharmakologisch genauer charakterisierter Gifte, so ergibt sich, insbesondere bezüglich der Wirkungen auf den Magendarmkanal eine weitgehende Ähnlichkeit

der Erscheinungen mit denjenigen, welche bei Vergiftungen mit Arsenverbindungen beobachtet werden. Bei den genannten Verbindungen kommt es namentlich an Hunden allmählich zur Entwickelung von heftigen Darmerscheinungen, bestehend in einfachen oder blutigen Durchfällen mit Hyperämie und Ekchymosierung der Schleimhaut. Beim Arsen und speziell beim Emetin gesellt sich, wie auch beim Sepsin, zu diesen Erscheinungen noch das Erbrechen, welches beim Sepsin geradezu als pathognomisches Zeichen der Vergiftung betrachtet werden kann.

Was die Art des Zustandekommens der geschilderten Veränderungen an der Magen- und Darmschleimhaut betrifft, so ist sie sicher die gleiche, wie bei dem Arsen.

Nach Schmiedeberg[1]) verursacht das letztere dadurch die hochgradige Blutüberfüllung der Kapillaren, daß es in eigenartiger Weise die Wandungen der letzteren vergiftet. Dies können wir auch von dem Sepsin annehmen, da andere Wirkungen desselben, von denen eine solche Veränderung der Kapillaren abhängen könnte, namentlich eine entzündliche Reizung, nicht nachzuweisen sind.

Nachdem jetzt feststeht, daß das Sepsin dieselben Erscheinungen am Tier hervorruft, wie sie konstant bei Vergiftungen mit gewissen faulenden Stoffen beobachtet werden und auch derjenigen Form der Fleischvergiftung eigenartig sind, welche durch gastro-intestinale Erscheinungen und Veränderungen sich kennzeichnet, sind wir berechtigt, das Sepsin als den giftigen Bestandteil anzusehen, von welchem solche Vergiftungen abhängen.

Die nächste Aufgabe wird sein, das sog. Botulin (van Ermengem) oder Ptomatropin (Sonnenschein und Zülzer) rein darzustellen und seine Beziehungen zum sog. Botulismus oder der Allantiasis aufzudecken.

---

1) Schmiedeberg, Grundriß der Pharmakologie. IV. Aufl. S. 408. 1902.

XVII.

Aus der medizinischen Klinik zu Straßburg i. E.

Untersuchungen über Acidose.

1. Die Acidose beim Phlorhizindiabetes des Hundes

Von

Dr. Julius Baer.

(Mit 2 Kurven).

Über die verschiedenen Ernährungsbedingungen und Krankheiten, die beim Menschen häufiger oder sicher zur Acidose, zur Ausscheidung von Aceton, Acetessigsäure und Oxybuttersäure führen, sind wir durch zahlreiche Untersuchungen und Versuche ziemlich genau unterrichtet. Zuerst wurde das Aceton bei schweren Diabetesfällen gefunden. Später beobachtete man sie, zuerst auch wieder Aceton, bei den verschiedensten Krankheiten, die als auffälligste gemeinsame Störung eine erhebliche Unterernährung erkennen ließen: Rosenfeld[2]) wies dann darauf hin, daß reine Fleischkost, die bei Diabetikern eine Steigerung der Acetonurie und Diaceturie hervorruft, auch bei Gesunden das Auftreten der gleichen Körper im Urin veranlaßt. Daß Kohlehydrate die Acetonurie zum Verschwinden brachten, wurde anfangs als Eiweißsparung aufgefaßt, Quelle des Acetons sollte das Eiweiß sein; in späteren Untersuchungen[3]) stellte Rosenfeld noch fest, daß sehr große Eiweißzufuhr die Acetonurie herabsetzt. Da die Acetonurie im Hunger geringer ist als bei mäßiger Eiweißzufuhr, nahm er an, daß nicht das zerfallende Organeiweiß bei einer quantitativ unzureichenden Ernährung die Quelle des Acetons ist. Es lag trotzdem nahe und wurde auch wirklich lange angenommen, daß die Acetonkörper aus zersetztem Organeiweiß entstehen (v. Noorden, Stoffwechselpathologie 1893), besonders da man sie meist bei Leuten, die in Unterernährung waren, fand. Weintraud[4]) wies

1) Rosenfeld, Dissertation. Breslau 1885.

2) Deutsche med. Wochenschr. 1885. S. 683.

3) Zentralblatt für innere Medizin. 1895.

4) Dieses Archiv. 1894. Bd. XXXIV. S. 169.

dann nach, daß auch bei N-Gleichgewicht, ja sogar bei N-Retention, ein schwer Diabetischer dauernd Aceton, Acetessigsäure und Oxybuttersäure ausscheiden kann, auch wenn die Zuckerausscheidung im Urin fehlt. Übrigens war nachts, also wenn keine Nahrungsaufnahme stattfand, die Acidose am größten. Weintraud macht selbst[1]) den Einwand, daß Organeiweiß zwar zersetzt, doch an anderer Stelle sein Stickstoff oder anderer Stickstoff retiniert werden kann. Hirschfeld[2]) konnte dann endlich einwandsfrei nachweisen, daß der maßgebende Faktor für das Auftreten der Acetonurie der Mangel oder zu geringe Zufuhr an Kohlehydraten ist, daß Azetonausscheidung selbst bei reichlicher Eiweißfettdiät besteht.

Naunyn vertritt in seiner Monographie die Entstehung der Oxybuttersäure aus dem Organeiweiß. Gerhardt und Schlesinger[3]) fanden auch Oxybuttersäure bei ausreichend durch Eiweiß und Fett ernährten Menschen; die Bedeutung der Oxybuttersäure als Muttersubstanz der Acetonkörper und für das Koma wurde übrigens trotz zahlreicher Arbeiten erst sehr langsam anerkannt.

Weitere Untersuchungen[4]) zeigten nun, daß gerade die Fette imstande sind, eine Vermehrung des Acetons herbeizuführen; besonders stark zeigte die Buttersäure diese Wirkung. Schwarz spricht sogar direkt aus, daß gesteigerter Fettzerfall zur Acetonurie führt. Loeb[5]) fand auch die Oxybuttersäure bei schwer Diabetischen nach Einnahme von Buttersäure per os und per rectum stark vermehrt, weniger nach Einnahme von anderen Fetten. Magnus-Levy[6]) erwägt die Möglichkeit, daß Oxybuttersäure auch synthetisch aus abgebauten Kohlenstoffketten mit zwei C-Atomen entstehen könne, da schon aus quantitativen Gründen das Eiweiß allein nicht als Quelle dienen kann.

Unsere Kenntnisse über das Eintreten der Acidose beim Menschen sind demnach folgende: Beim Hunger, bei mangelnder Zufuhr von Kohlehydraten oder ungenügender Verwertung derselben treten die „Acetonkörper“ im Urin auf, bei irgendwie erheblicher Acidose Aceton, Acetessigsäure und Oxybuttersäure zu gleicher Zeit; sehr reichliche Eiweißzufuhr kann die Acidose herabsetzen, Zufuhr größerer Mengen Kohlehydrate bringt sie zum Verschwinden, reichliche Fettzufuhr, besonders von niedern Fettsäuren, bis zur Buttersäure herab,

1) Dieses Archiv. Bd. XXXIV. S. 367. 2) Zeitschr. f. klin. Med. 28. S. 176.

3) Dieses Archiv. Bd. XLII. S. 83.

4) Geelmuyden, Zeitschr. f. phys. Chem. Bd. XXIII. XXVI. — Schwarz, Zentralbl. f. Stoffwechselkrankh. 1900. — Deutsch. Archiv f. klin. Med. 76.

5) Loeb, Zentralbl. f. Stoffwechselkrankh. 1902.

6) Dieses Archiv. Bd. XLII. XLV.

steigert die Menge der Acetonkörper. Bei gemischter Kost bringt Fettzufuhr keine Acidose hervor; die wenigen Milligramm, die Waldvogel[1]) mehr als an den Vortagen fand, sind, zumal da eine Identifikation chemisch nicht erbracht wurde, nicht als beweisend anzusehen. Mir scheint es darum nicht unwichtig, auch aus praktischen Gründen darauf hinzuweisen, daß die Acidose mehr von der Intensität der zur Säureproduktion führenden Störung abhängig ist als von dem ihr gleichsam dargebotenen Material, z. B. den Fettsäuren oder ihren Estern, da stets auch im Körper selbst genügend Material zur Entstehung der Acetonkörper vorhanden ist. Mohr, v. Noordens Schüler, erkennt in seiner Monographie[2]) auch die beiden Möglichkeiten der Entstehung der Oxybuttersäure aus Fett und aus abgebauten Kohlenstoffketten an, so daß jetzt wohl ziemlich allgemein die Ansicht von der Bedeutung der Eiweißzersetzung als Quelle der Acetonkörper aufgegeben ist.

Die Bedingungen, unter welchen die Acidose beim Hund auftritt, sind wesentlich andere; doch halten wir es trotzdem nicht für ausgeschlossen, daß eine genauere Kenntnis derselben uns auch Rückschlüsse auf das Zustandekommen dieser Stoffwechselstörung beim Menschen gestattet. Der Hund zeigt keine alimentäre Acidose. Wie man beim Fleischfresser apriori annehmen konnte, hat er bei Fleisch und auch bei Fettzufuhr keine oder nur ganz minimale Acetonausscheidung, die wohl im Hunger, aber nicht durch Kohlehydratzufuhr herabgesetzt wird[3]). Dagegen beobachtete man bei diabetischen Hunden häufiger und unter verschiedenen Bedingungen das Auftreten einer Acidose.

Beim Hunde fand zuerst v. Mering im Phlorhizindiabetes Aceton und Oxybuttersäure, besonders bei Hungertieren; er erwähnt aber auch einmal den Befund von Aceton bei Fleischfütterung[4]); die Oxybuttersäure wurde als Silbersalz identifiziert. Geelmuyden[5]) gab hungernden Hunden Phlorhizin, beobachtete dabei aber nur die Acetonausscheidung und ihre Beeinflussung durch Diacetsäure und Fett[6]). Bei Hunden, die mit Kohlehydraten oder Eiweiß ernährt wurden, erhielt er keine nennenswerte (höhere als normale) Aceton-

1) Zeitschr. f. klin. Med. 38. S. 506.

2) Über diabet. und nichtdiabet. Acidose. Sammlung klin. Abhandlungen, herausgegeben von v. Noorden. Hirschwald 1904.

3) Voit, Deutsch. Archiv f. klin. Med. 66. S. 564.

4) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. XIV, XVI.

5) Skandinav. Archiv f. Physiol. 1901.

6) Zeitschr. f. physiol. Chemie. XXVI.

urie. Nur bei sehr großen Phlorhizingaben, 10 g „scheint trotz Ernährung die Acetonurie bedeutend zu bleiben“.

Beim Pankreasdiabetes fanden Minkowski und v. Mering[1]) in der ersten Zeit nur geringe Acetonausscheidung, erst später, als die Hunde stark heruntergekommen waren, trat starke Gerhardtsche Reaktion und Oxybuttersäure auf.

Als wichtigster Unterschied in der Acidose von Mensch und Hund bleibt also das Fehlen der Hungeracidose beim Hund. Auch Geelmuyden (l. c.) fand ein Herabgehen des Acetons im Hunger, Waldvogel[2]) ließ einen Hund 33 Tage hungern, ohne daß es zur Acetonausscheidung kam. Hartogh und Schumm[3]) allerdings fanden schon bei reichlicher Fettfütterung Acetessigsäure; da aber nähere Angaben fehlen, liegt die Vermutung nahe, daß eine Verwechseluug mit der bei Hunden oft recht starken Eisen-Rhodanreaktion vorliegt. Mohr (l. c.) erwähnt, ohne besondere Versuche zu zitieren, die Abhängigkeit auch der „Acetonurie“ beim Hund von der Kohlehydratzufuhr.

Wie v. Mering (l. c.) zeigte, bleibt der Hund trotz starker Phlorhizinglykosurie bei Eiweißfütterung im Stickstoffgleichgewicht, bei Hungertieren dagegen wird die Stickstoffausscheidung gesteigert. In den folgenden Versuchen untersuchten wir das Verhalten der Stickstoffausscheidung und der Acidose beim phlorhizinvergifteten Hund und die Abhängigkeit der Acidose von verschiedener Nahrung.

Ziemlich große Schwierigkeiten bereitete es, den Tieren während mehrerer Tage konstante Nahrungsmengen zuzuführen, da sehr häufig nach stärkern Phlorhizindosen Erbrechen auftrat, und die Versuche abgebrochen werden mußten. Wir konnten aus dem Grund auch meist keine maximale Zuckerausscheidung[4]) herbeiführen, auch erwies es sich aus dem gleichen Grund als besser, das Phlorhizin in einer Dosis zu geben. Das Futter erhielten die Tiere in zwei gleichen Portionen morgens und abends, die Urinabgrenzung geschah morgens durch Katheterisieren. Das Phlorhizin wurde in schwacher Natriumkarbonatlösung gelöst, nach der Nahrungsaufnahme morgens injiziert; Alkohol als Lösungsmittel vermieden wir, trotz stärkerer Wirkung der alkoholischen Lösung[5]), da Acetonbestimmungen im Urin vorgenommen werden sollten. Übrigens gestattet die Legalsche Probe,

---

1) Minkowski, Diabetes mellitus.
2) Zeitschr. f. klin. Med. 38. S. 506.
3) Dieses Archiv. Bd. XLV. S. 11.
4) Loewi, dieses Archiv. Bd. XLVII. S. 48.
5) Knopf, dieses Archiv. Bd. XLIX. S. 123.

stets das gesteigerte Auftreten des Acetons zu erkennen und sogar die Menge einigermaßen zu schätzen; bei einem Gehalt von 40—50 mg in dem auf 1000 ccm aufgefüllten Urin war eine schwache Reaktion schon stets vorhanden; die Eisenchloridreaktion ist natürlich, da auch Phlorhizin Braunfärbung gibt, nicht zu verwenden. Zur Acetonbestimmung wurde der Urin zweimal destilliert, mit Essigsäure und mit Schwefelsäure, das Aceton wurde im Destillat nach Messinger titriert. Oxybuttersäure wurde im Flüssigkeitsextraktionsapparat mit Äther nach Magnus-Levy (l. c) extrahiert, meist aus der Hälfte des Tagesurins, der Ätherextrakt nach Entfärbung mit Tierkohle und, wenn nötig, nach Klären mit Kieselgur auf 10 ccm gebracht und im 20 cm-Rohr polarisiert. Linksdrehung von weniger als 0,15 wurde nicht berücksichtigt, die ausgerechneten Werte sind trotzdem bei sicherer Ablesung, d. h. wenn die Polarisationsflüssigkeit vollständig klar war, in Klammer beigefügt. Die Oxybuttersäure aus den vereinigten Extrakten ließ sich leicht als Krotonsäure (Schmelzpunkt 71,5) identifizieren. Die Linksdrehung des Ätherextraktes verschwand oder verringerte sich auch nicht nach Fällung mit basischem Blei und Ammoniak. 10 ccm Ätherextrakt, die im 20 cm-Rohr eine Drehung von 4,5° zeigten, wurden mit 3 ccm basischem Bleiacetat und Ammoniaklösung ad 20 ccm versetzt, das Filtrat zeigte eine Drehung von —1,8°; 10 ccm werden mit 5 ccm verdünnter Schwefelsäure versetzt, die vom Bleisulfat abfiltrierte Flüssigkeit zeigte im ersten Versuch eine Linksdrehung von —1,58°, im zweiten von 1,62°. Ob die geringe Zunahme der Drehung durch die Spuren Blei, die noch in Lösung waren, oder durch Ausfällung einer rechtsdrehenden Substanz verursacht war, muß fürs erste unentschieden bleiben.

Die Zuckerbestimmung geschah durch Polarisieren und wurde gelegentlich durch Titration kontrolliert, ohne daß sich in Betracht kommende Fehler, mehr als 5 bis 6 Proz. Differenz, ergaben. Stickstoff wurde nach Kjeldahl, Ammoniak durch Destillation im Vakuum bei 35 bis 40° nach Kalkzusatz bestimmt. Die Werte stimmten recht gut mit den Kontrollbestimmungen, in $^{20}/_{1000}$ des Urins nie mehr als 0,2 ccm $N/_{10}$ Differenz. Fäcesanalysen werden nicht vorgenommen, der Stuhl war stets fest und nicht besonders reichlich.

Die ersten Versuche wurden an Hunden vorgenommen, die recht reichliche Eiweißkost erhielten.

Versuch 1.

Versuchstag	Nahrung	N-Zufuhr in g	N im Urin	NH_3	Zucker in g	Aceton	Oxybuttersäure	Phlorhizin	Gewicht
3. IV. 1903 1.	400 g Pferdefleisch, 15 g Schmalz.	13,72	13,78	0,62	0	0 Legal	—	0	5300
2.	do.	13,72	13,24	0,57	0	0	—	0	5240
3.	do.	13,72	13,83	0,71	0	0	—	0	5320
4.	do.	13,72	14,56	0,65	37	0	Geringe L.-Drehung.	2,0	5330
5.	do.	13,72	14,1	0,82	0	0	—	0	5250

Aceton wurde in den beiden ersten Versuchen nicht quantitativ bestimmt, Legal war nie vorhanden.

Versuch 2.

Versuchstag	Nahrung	N-Zufuhr in g	N im Urin	NH_3	Zucker in g	Aceton	Oxybuttersäure	Phlorhizin	Gewicht
13. IV. 1.	411 g Fleisch, 15 g Schmalz.	13,72	12,6	0,64	0	—	—	0	4985
2.	do.	13,72	12,2	0,57	0	—	—	0	4900
3.	do.	13,72	12,26	0,66	0	—	—	0	5000
4.	do.	13,72	12,6	0,52	19,8	—	0	1,0	4980
5.	do.	13,72	12,77	0,48	24,4	—	0	1,0	4870
6.	do.	13,72	12,04	0,74	25,3	—	0	1,0	4780
7.	do.	13,72	14,4	0,97	33,4	—	Geringe L.-Drehung. Ber. 0,2 25 ccm Ätherextrakt.	2,0	4780
8.	do.	13,72	12,1	0,69	32,6	—	0,1	2,0	4760

Der Versuch wurde am gleichen Hunde vorgenommen wie Versuch 1. Als Fleisch wurde wie in den folgenden Versuchen stets Pferdefleisch gegeben.

In dem ersten Versuch bei nur eintägiger starker Glykosurie findet sich geringe, nicht die Fehlergrenzen übersteigende Linksdrehung im Ätherextrakt des Urins. Im zweiten Versuch zeigt der Urin, solange nur 1 g Phlorhizin gegeben wurde, weder Legalsche Reaktion, noch der Ätherextrakt Linksdrehung. Als dann auf 2 g Phlorhizin gestiegen wird, findet sich geringe aber deutliche Linksdrehung im Urinextrakt, zu gleicher Zeit steigt auch die Stickstoffausscheidung des Hundes, die vorher konstant geblieben war, von 12,04 auf 14,4 g. Am folgenden Tag ist die Stickstoffausscheidung wieder gesunken; das Tier hat sich wohl an den Nahrungsverlust und die Zuckerbildung aus seinem Nahrungseiweiß gewöhnt. Oxybuttersäure scheint auch hier noch in Spuren vorhanden zu sein.

Auffallend ist auch das starke Ansteigen der NH_3-Ausscheidung ohne wesentliche Ausscheidung von Oxybuttersäure; der Ätherextrakt zeigte auch bei der Titration auffallend hohe Aciditätswerte, die vorhandenen Säuren konnten zunächst nicht weiter verfolgt werden. Die gleichen Verhältnisse, Fehlen einer Acidose bei N-Gleichgewicht unter reichlicher N-Zufuhr, zeigt auch Versuch 7. Die Versuche bestätigen im übrigen nur die Angaben, die schon v. Mering (l. c) machte, daß der Hund bei Phlorhizinglykosurie im Stickstoffgleichgewicht bleibt. Hinzufügen können wir nur, daß bei stärkerem Diabetes am ersten Tage ein N-Defizit sich finden kann; an diesem Tag können sich dann auch Andeutungen einer Acidose finden. Auf diese nicht sehr sichern Acidosebefunde hin versuchten wir nun, das gleiche Tier bei derselben Kalorienzufuhr, aber erheblich geringerer Eiweißmenge — der Rest wurde durch Fett gedeckt — durch die Phlorhizinglykosurie aus seinem Stickstoffgleichgewicht zu bringen. War der Stickstoffverlust der maßgebende Faktor für die Acidose. dann mußten hierbei deutliche Mengen der Acetonkörper auftreten.

Versuch 3.

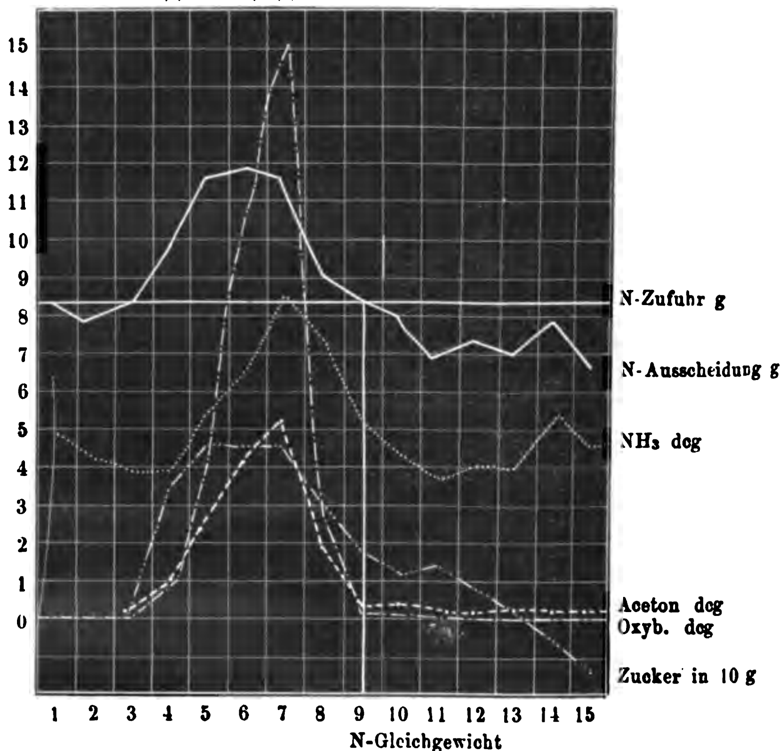
4 Vortage mit gleicher Nahrung.

Versuchstag	Nahrung	N-Zufuhr	N im Urin	NH_3	Zucker	Aceton	Oxybuttersäure	Phlorhizin	Gewicht
11. VI. 03.									
1.	250 g Fleisch, 36 g Schmalz.	8,33	8,12	0,49	0	—	—	0	5350
2.	do.	8,33	7,9	0,42	0	—	—	0	5350
3.	do.	8,33	8,19	0,39	0	0,034	—	0	5350
4.	260 g Fleisch, 36 g Schmalz.	8,33	9,8	0,39	37,1	0,095	0,10	1,5	5280
5.	do.	8,33	11,57	0,54	44,8	0,232	0,404	1,5	5260
6.	260 g Fleisch, 36 g Schmalz.	8,33	11,76	0,68	45,3	0,411	1,14	1,5	5150
7.	do.[1]	8,33	11,62	0,85	44,9	0,517	1,49	1,5	5080
8.	do.	8,33	9,05	0,74	30,2	0,189	0,26	0	4880
9.	do.	8,33	8,34	0,52	15,6	0,039	0 (0,047)	0	4880
10.	251 g Fleisch, 36 g Fett.	8,33	7,92	0,42	11,5	0,041	0	0	4930
11.	do.	8,33	6,9	0,37	12,7	0,025	0	0	5100
12.	do.	8,33	7,3	0,40	6,6	0,033	0	0	5200
13.	do.	8,33	7,06	0,40	0,0	0,037	0	0	5100
14.	do.	8,33	7,9	0,54	0,0	0,031	0	0	5030
15.	do.	8,33	6,44	0,45	0,0	0,030	0	0	4980

Es gelang also in der Tat, durch Phlorhizinglykosurie bei der geringen Stickstoffzufuhr den Hund in N-Defizit zu bringen. Am zweiten Phlorhizintage hat sich der Hund auf eine Stickstoff- und Zucker-

1) Fett, vielleicht 8 g, herausgewürgt.

ausscheidung gesetzt, welche während der zwei weiteren Phlorhizintage sich nicht mehr ändert. Am ersten Phlorhizintag tritt schon eine Acidose auf, welche während der übrigen Phlorhizintage, trotzdem





die diabetische Störung die gleiche Intensität behält, bei andauerndem N-Verlust sehr stark zunimmt — der höchste Wert 1,5 würde doch schon 18 g Oxybuttersäure bei einem Diabetiker von 60 kg Körpergewicht entsprechen. — Das Aceton steigt, etwa der Oxybuttersäure entsprechend, an; auch das Ammoniak ist wie bei einer Azidose stärker vermehrt, als der Steigerung der Stickstoffausfuhr entspricht.

Die Zuckerausscheidung war erheblich größer als in Versuch 1 und 2, ebenso auch trotz des N-Verlustes der Quotient D : N. Besonders deutlich ist dann an der Kurve zu sehen, daß die Acidose an dem Tag verschwindet, an welchem der N-Verlust aufgehört hat. Die Glykosurie dauert trotzdem bei N-Retention noch einige Tage an. Der Hund war am Schluß der Phlorhizinperiode recht krank, nahm nur ungern das Fressen zu sich, erholte sich übrigens nach Aussetzen des Phlorhizins sehr schnell wieder.

Um festzustellen, ob nicht die reichliche Fettzufuhr, wie nach den neuen Untersuchungen nicht unmöglich schien, für die Acidose maßgebend sei, wurden im nächsten Versuch unter sonst fast gleichen Versuchsbedingungen dem Tiere 15 g Fett, die Menge, welche es in Versuch 1 und 2 erhielt, gegeben.

Versuch 4.

2 Vortage mit gleicher Nahrung.

Versuchstag	Nahrung	N-Zufuhr	N im Urin	NH_3	Zucker	Aceton	Oxybuttersäure	Phlorhizin	Gewicht
27. VII. 1.	250 g Fleisch. 15 g Schmalz.	8,32	8,27	0,41	0	0,012	0	0	5420
2.	do.	8,32	8,11	0,41	0	0,013	0	0	5400
3.	do.	8,32	8,65	0,48	0	0,014	0	0	5420
4.	do.	8,32	10,09	0,93	31,8	0,038	0,066	1,5	5300
5.	do.	8,32	11,32	0,71	36,1	0,196	0,62	1,5	5250
6.	do.	8,32	11,08	0,63	40,4	0,421	1,31	1,5	5200
7.	do.	4,2 Nahrung z. T. erb	9,63	0,86	33,8	0,278	0,75	0	4980

Trotz der geringen Fettzufuhr tritt eine beträchtliche Acidose auf, die nicht sehr erheblich von der im vorhergehenden Versuch differiert. Das Fett, das in diesen Versuchen wohl von niedrigen Fettsäuren frei war, ist also nicht von entscheidender Wirkung auf das Eintreten der Acidose, ebensowenig zeigt es aber auch die Eigenschaft, die Acidose herabzusetzen. (Übrigens möchten wir hier noch ausdrücklich hervorheben, daß wir eine Versuchsanordnung wie die hier in den zwei Vergleichsversuchen gewählte natürlich nur für ganz grobe Ausschläge verwerten können, da die Stärke der Acidose kaum je in zwei unter gleichen Bedingungen angestellten Versuchen die gleiche ist.) Die etwas geringere Zuckerausscheidung darf man vielleicht, davon abgesehen, daß das Phlorhizin anders gewirkt haben könnte, mit v. Mering darauf zurückführen, daß Fett eiweißsparend wirkt und so dem Phlorhizin in Versuch 3 größere Zuckermengen aus Eiweiß zur Verfügung stehen.

Fassen wir die Versuchsresultate, die wir bis jetzt erhalten haben, zunächst kurz zusammen. Bei reichlicher Eiweißdiät, bei der der Hund trotz Phlorhizinglykosurie im Stickstoffgleichgewicht bleibt, fehlt die Acidose. Verliert das Tier bei geringerer Eiweißzufuhr infolge der Vergiftung Körperstickstoff, so zeigt sich bald eine Acidose, die am ersten Tag gering ist, sich dann schnell steigert und am dritten und vierten Tag recht erhebliche Werte erreicht. Bei Aussetzen des Phlorhizins verschwindet die Acidose wieder, auch ohne daß Kohlehydrate zugeführt werden, sobald das Tier keinen Körperstickstoff mehr verliert. Fettzufuhr ist innerhalb ziemlich weiter Grenzen ohne erheblichen Einfluß auf die Stärke der Acidose.

Als weitere Fragen ergaben sich dann: Wirkt der Traubenzucker auch beim Phlorhizindiabetes in besonderer Weise verhindernd auf das Auftreten der Acidose, und wie ist eine solche Wirkung zu erklären? Besteht eine Abhängigkeit der Acidose von der Stärke der Glykosurie und dem Quotienten D:N?

Der folgende Versuch soll die Antwort auf die erste Frage geben.

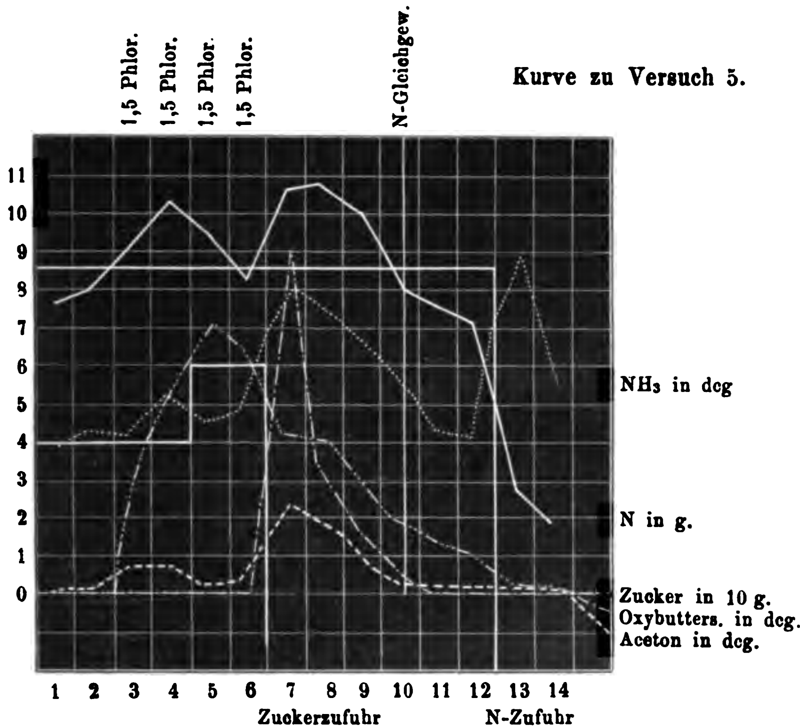
Versuch 5.

3 Vortage mit gleicher Nahrung. Gleicher Hund wie in den vorhergehenden Versuchen. Der Traubenzucker enthielt 1 Molekül Wasser.

Versuchstag	Nahrung	N-Zufuhr	N im Urin	NH_3	Zucker	Aceton	Oxybuttersäure	Phlorhizin	Gewicht
21. IX. 1.	250 g Fleisch, 45 g Zucker.	8,56	7,73	0,39	0	0,016	—	0	5490
2.	do.	8,56	8,13	0,425	0	0,020	—	0	5490
3.	do.	8,56	9,18	0,425	36,0	0,075	0	1,5	5450
4.	do.	8,56	10,33	0,53	54,5	0,066	0	1,5	5370
5.	304 g Fleisch, 65 g Zucker.	8,56	9,41	0,45	71,0	0,028	0	1,5	5310
6.	do.	8,56	8,23	0,485	63,0	0,035	0 (0,046)	1,5	5250
7.	304 g Fleisch, kein Zucker.	8,56	10,67	0,799	41,2	0,256	0,899	0	5310
8.	do.	8,56	10,67	0,75	40,3	0,185	0,319	0	5180
9.	do.	8,56	9,95	0,67	32,8	0,075	0,150	0	5250
10.	do.	8,56	8,08	0,59	19,7	0,0285	0 (0,052)	0	5200
11.	do.	8,56	7,69	0,425	15,1	0,016	0,0	0	5130
12.	do.	8,56	7,32	0,42	11,1	0,018	0,0	0	5110
13.	0	0	2,88	0,88 (?)[1]	3,7	0,0145	0 (0,033)	0	5130
14.	0	0	1,84	0,56	0,6	0,0089	0,0	0	5000

Der Traubenzucker war imstande, eine irgendwie erhebliche Acidose zu verhindern, es trat nur geringe Vermehrung des Acetons im Urin, überhaupt keine nachweisbare Oxybuttersäureausscheidung auf. Dabei verlor der Hund Körperstickstoff, trotzdem er am ersten

1) Urin alkalisch.



Tag sogar noch mehr Zucker erhält, als er ausscheidet, am zweiten Tag nur 14 g Glukose höchstens aus Eiweiß zu bilden scheint. Nachdem dann mit der Zuckerzufuhr noch höher, bis 65 g, gestiegen wird, sinkt erst die Stickstoffausscheidung bis nahe an die vor der Phlorhizinvergiftung gefundenen Werte herab. Am darauf folgenden Tag, an dem Phlorhizin und Zuckerzufuhr wegfielen, hätte man beim Abklingen der Vergiftung, da das Tier auch kaum extrem an Zucker verarmt war, keine erhebliche Acidose erwarten sollen, vor allem, da wir sonst in allen Versuchen nur ein langsames Ansteigen derselben fanden. Im Versuch 3 und 4 sind die Acetonwerte am Tag, an welchem die Acidose einsetzt, 0,095 und 0,038 g, die Oxybuttersäurewerte 0,1 und 0,066 g, die Zuckerausscheidung beträgt dabei 37,1 g und 31,8 g. Hier reagiert das Tier auf den Verlust von 41 g Glukose, die kaum schon alle dem Eiweiß entstammen, sogleich mit starker Acidose und Stickstoffverlust. Die Nahrungsbeschränkung als solche kann auch nicht die Ursache sein, denn wie die Hungerversuche (s. u.) zeigen, tritt auch im Hunger die Acidose erst langsam auf. Am nächsten liegt noch die Erklärung, daß das Tier an

eine große Zuckerzufuhr und Zuckerzersetzung gewöhnt war und darum auf die Entziehung des Zuckers mit besonders starker Acidose reagierte. Auffällig bleiben dabei aber doch die Steigerung der Stickstoffausscheidung und die Vermehrung des Acetons an den Phlorhizintagen. Ich halte darum die Erklärung für nicht zu gewagt, daß man in dem Verlauf des Versuches zwei nebeneinanderhergehende Vorgänge unterscheiden muß: 1. Die Phlorhizinwirkung mit Glykosurie, Verlust an Körpereiweiß und latenter Acidose; 2. Verbrennung des größten Teils des zugeführten Zuckers und dabei auch sekundäre Oxydation der gebildeten Acetonkörper bis auf geringe Mengen des schwer verbrennlichen Acetons. Bei Annahme einer derartig latenten Acidose erklärt sich auch gut das plötzliche Einsetzen der manifesten bei Wegfall des Zuckers und seiner die Oxydation beeinflussenden Wirkung. Für die Richtigkeit der Annahme spricht besonders noch, daß der Hund am 11. Versuchstag, an dem er ebenso wie am 4. zirka 15 g Zucker ausscheidet, diese — bei N-Retention — aus seinem Nahrungseiweiß bildet, während am 4. Versuchstag bei einem gleichen Minus an Zucker 2 g Stickstoff zugesetzt werden.

An zwei Hungertagen am Schluß dieser Periode steigt die Acidose nicht wieder bei der abklingenden Störung an, obgleich noch geringe Zuckermengen aus Eiweiß entstehen mußten. Wir konnten über die Frage einer spezifischen Wirkung der Kohlehydratzufuhr durch einen Kontrollversuch eine Antwort erwarten, in dem wir die starke Eiweißzufuhr mit Weglassen des Phlorhizins entsprechend einschränkten.

Versuch 6.

Versuchstag	Nahrung	N-Zufuhr	N im Urin	NH_3	Zucker	Aceton	Oxybuttersäure	Phlorhizin	Gewicht
2. XII. 03. 1.	370 g Fleisch. 12 g Fett.	10,8	9,46	0,32	0	0,008	0	0	3800
2.	do.	10,8	9,87	0,41	0	0,009	0	0	3850
3.	do.	10,8	10,76	0,35	28,0	0,0201	0	1,1	3950
4. [1])	do.	10,8	10,76	0,35	28,0	0,0201	0 (0,041)	1,1	3850
5.	do.	10,8	9,94	0,36	24,4	0,0235	0 (0,041)	1,1	3830
6.	230 g Fleisch, 12 g Fett.	6,68	8,21	0,66	9,5	0,017	0 (0,031)	0	3790
7.	0	0	2,86	0,26	0,5	0,01	0	0	3830

Es fehlte zunächst bei reichlicher Eiweißzufuhr, abgesehen von der sehr geringen Acetonausscheidung, jede Acidose. Als dann mit

1) Am 4. Versuchstag gelang es durch einen Unglücksfall nicht, das kleine ♂ Tier rechtzeitig zu katheterisieren. Die Zahlen der beiden Tage sind das Mitte aus denen der zwei Tage, die übrigens alle in gleicher Richtung verschoben waren

der Fleischration von 370 g auf 220 g heruntergegangen wird, sinkt auch prompt die Zucker- und N-Ausscheidung, eine Acidose tritt nicht auf. Es scheint demnach sicher zu sein, daß eine Differenz in dem Mechanismus besteht, wie starke Eiweiß- und wie starke Kohlehydratzufuhr die Acidose beim Phlorhizinhund verhindern. Durch Eiweiß wird der Körper vor Stickstoffverlust und der mit ihm verbundenen Acidose geschützt, während der Zucker nur leicht verbrennt und mit ihm die Acetonkörper; erst in ganz großen Dosen kann er auch das Körpereiweiß einigermaßen vor Zerfall schützen. Im zweiten Fall nahmen wir also eine sekundäre Verbrennung der pathologisch gebildeten Acetonkörper durch die Kohlehydrate an, bei deren Wegfall wir dann erst die Acidose im Urin erkennen, Vorgänge, für welche wir ja auch in der vorübergehenden Wirkung großer Kohlehydratmengen auf die Acidose beim schweren Diabetes des Menschen ein Analogon haben.

Daß übrigens trotz reichlicher Eiweißzufuhr beim Phlorhizindiabetes doch gelegentlich Stickstoffverlust, dabei aber auch Acidose, eintritt, zeigt der folgende Versuch.

Versuch 7.

Versuchstag	Nahrung	N-Zufuhr	N im Urin	NH_3	Zucker	Aceton	Oxybuttersäure	Phlorhizin	Gewicht
17. XI. 03. 1.	400 g Fleisch, 15 g Schmalz.	13,07	12,53	0,49	0	0,0058	0	0	5350
2.	do.	13,07	12,85	0,47	0	0,019	0	0	5300
3.	do.	13,07	14,74	0,55	45,3	0,037	0	1,5	5350
4.	do.	13,07	16,03	0,65	54,7	0,114	0,15	1,5	5300

Es war der gleiche Hund wie in Versuch 1 und 2; er erhielt keine größere Phlorhizindosis als in diesen Versuchen; benutzt wurde zur Injektion das gleiche Merck sche Präparat. Hier war die Zuckerausscheidung erheblich stärker (Maximum in Versuch 2: 33,4, hier 54,7). Zur Zuckerbildung wurde auch das Körpereiweiß herangezogen. Wie es in allen unseren Versuchen dann geschah, war auch der Quotient D:N größer.

Über die Bedeutung, welche die Intensität der Zuckerbildung aus Eiweiß, d. i. der Quotient D:N, für das Zustandekommen der Acidose hat, ob sie vielleicht ausschlaggebend, der Eiweißverlust nur eine Begleiterscheinung ist, konnten wir am besten durch Hungerversuche Auskunft erhalten. Es lag in unserer Hand, die Phlorhizinwirkung abzustufen, oder wir hatten wie in den folgenden Versuchen dadurch, daß die Tiere verschieden stark reagierten, große Diffe-

renzen im Verhältnis D : N. Die Tiere erhielten täglich $NaHCO_3$ durch die Schlundsonde, ein Einfluß auf die Ausscheidung der Acetonkörper ließ sich dabei nicht erkennen.

Versuch 8.

Versuchstag	N im Urin	Zucker	Aceton	Oxybuttersäure	Phlorhizin	Gewicht	Bemerkungen
1. I. 04.							10 g Natrium bicarbonicum den Tag.
1.	—	0	—	—	0	10900	
2.	—	—	—	—	1,5	10650	
3.	6,68	15,0	0,081	0,155	1,5	10350	
4.	6,43	15,1	0,117	0,285	1,5	10150	
5.	6,52	15,4	0,231	0,88	1,5	10100	
6.	3,96	2,0	0,034	0 (0,05)	0,0	9900	
7.	2,51	0	0,020	0	0	9700	

In diesem Versuch beträgt D : N nur 2,34; trotzdem tritt eine Acidose als Folge der Zuckerbildung aus Körpereiweiß auf. Bei der geringen Intensität des Diabetes verschwindet die Zuckerausscheidung wieder bald nach dem Aussetzen des Phlorhizins, mit ihr die Acidose. Der Hund bedarf also auch keiner Zufuhr von Eiweiß ebensowenig wie der Kohlehydrate, damit eine einmal bestehende Acidose wieder verschwindet.

In anderen Versuchen, in welchen D : N größer ist, wird auch die Acidose bedeutender (Versuch 9); doch scheint nicht dieser Quotient ausschlaggebend für die Größe der Acidose zu sein, eher vielleicht noch die absolute Größe — natürlich unter sonst gleichen Bedingungen — der Zucker- und Stickstoffausscheidung; um diese Frage sicher zu beantworten, stehen mir noch nicht genug Versuche zur Verfügung.

Versuch 9.

Versuchstag	N im Urin	Zucker	Aceton	Oxybuttersäure	Phlorhizin	Gewicht	Bemerkungen
9. X. 03.							Vor Beginn des Versuchs 2 Hungertage, täglich während des Versuchs 10,0 Natr. bicarb.
1.	4,45	0	0,0041	—	0	11600	
2.	3,99	0	0,0056	—	0	11400	
3.	6,70	29,3	0,055	0,135	1,5	11200	
4.	10,40	37,4	0,232	0,67	1,5	11000	
5.	8,81	30,6	0,307	0,83	1,5	10700	
6.	9,1	27,7	0,527	1,94	1,5	10400	
7.	6,53	17,0	0,275	0,776	0	10150	

Am deutlichsten sieht man beim Abklingen der Phlorhizinwirkung auf das Hungertier, daß das Bestehen der Acidose von dem

Quotient D:N nicht abhängig ist (der Versuch 10 ist einer andern Versuchsreihe entnommen, der Tag 5, an welchem das Tier sich unter besonderen Bedingungen befand, ist darum aus der Tabelle weggelassen).

Versuch 10.

Versuchstag	N im Urin	Zucker	Aceton	Oxybuttersäure	Phlorhizin	Gewicht	Bemerkungen
9. XII							Vor Beginn des Versuchs vier Hungertage.
1.	—	—	—	—	1,5	12300	
2.	9,96	28,5	0,314	1,1	1,5	12000	Am letzten Tag wurden quantitative Bestimmungen nicht vorgenommen.
3.	9,28	24,1	0,739	3,62	1,5	11700	
4.	8,80	21,2	1,466	4,66	1,5	11290	
5.	—	—	—	—	0	10950	Täglich 10 g Natrium bicarb.
6.	5,14	12,5	0,420	0,89	0	10700	
7.	3,75	6,2	0,165	0,352	0	10600	
8.	2,53	0,4	0,093	0,176	0	10600	
9.	—	0,0	0 Legal	—	0	10500	

Die Acidose sinkt auch hier ohne Nahrungszufuhr ab; doch im Gegensatz zu ihrem Verhalten bei Nahrungsaufnahme schwinden Aceton und Oxybuttersäure aus dem Urin erst, nachdem auch die letzten Spuren Zucker verschwunden sind. Die Acidose verhält sich im übrigen im langsamen Ansteigen, wie schon oben erwähnt, genau wie bei Fütterung; auch ihre Werte sind im Durchschnitt nicht sehr viel höhere als bei den gefütterten Tieren mit der gleichen Störung. Die Tiere hielten den langen Hunger und den Phlorhizindiabetes stets recht gut aus, waren zum Schluß noch recht munter und hatten sich nach ein oder zwei Tagen wieder vollständig erholt.

Wie wohl heute allgemein angenommen wird, handelt es sich bei der Phlorhizinglykosurie um eine einfache Entziehung von Kohlehydraten aus dem Stoffwechsel; es wird Traubenzucker ausgeschieden, der schon als Kohlehydrat dem Körper zugeführt wurde oder in ihm aufgespeichert worden ist; aber auch aus dem Nahrungs- und Körpereiweiß entstehen unter der Vergiftung Zuckermengen, wie wir sie sonst beim Diabetes kaum vor Augen bekommen. Die nicht sichergestellte und jedenfalls nach unsern heutigen — auf Versuche gegründeten — Kenntnissen kaum sehr bedeutende Zuckerbildung aus Fett können wir hier unberücksichtigt lassen. Falls überhaupt schon die starke Zuckerbildung, nicht nur die Ausscheidung als pathologisch angesehen werden muß[2]), so darf sicher die Glykosurie als primäre Störung, die gesteigerte Zuckerbildung als ihre Folge

1) Cremer, Zeitschr. f. Biol. 37. S. 59.

angesehen werden. Alle weitern Veränderungen sind also von dem je nach Stärke der Glykosurie vollständigen oder unvollständigen Ausscheiden der Kohlehydrate oder kohlehydratgebender Gruppen aus dem Stoffwechsel abhängig. Es fehlt vor allem eine Störung in der Fähigkeit, zugeführte und im Körper gebildete Kohlehydrate zu verbrennen, die Störung der Toleranz, wie wir sie beim menschliche Diabetes und Pankreasdiabetes des Hundes finden, deren Ursachen aber noch sehr wenig aufgeklärt sind. Wir machen durch den Phlorhizindiabetes also einen ähnlichen, nur viel tiefer gehenden Eingriff in den Stoffwechsel, wie durch einfache Kohlehydratenthaltung etwa beim Menschen.

Der Hund verträgt nun bei reichlicher Eiweißfütterung einen recht großen Verlust an Kohlehydraten durch die Phlorhizinvergiftung, ohne aus dem Stickstoffgleichgewicht zu kommen; nur bei sehr starker Glykosurie tritt am ersten Tag eine Erhöhung der Stickstoffausscheidung ein. Er kann mindestens ein Fünftel bis ein Viertel seiner ganzen Kalorienzufuhr unverbrannt als Kohlehydrat abgeben; den Eiweißrest, der wohl seiner meisten kohlehydratgebenden Gruppen beraubt ist, — es gelang uns, vielleicht nur aus technischen Ursachen, da bei noch größerer Fleischzufuhr im Laufe des Versuches stets Erbrechen auftrat, nicht, bei N-Gleichgewicht einen Quotienten D:N zu erhalten, der 2,7 überstieg — verbrennt er; den Rest seines Kalorienbedürfnisses deckt er, wie man wohl aus der Gewichtsabnahme schließen darf, durch Verbrennung seines Körperfettes. Von deutlichen weiteren Stoffwechselstörungen tritt dabei nur eine beträchtliche Vermehrung der Ammoniakausscheidung auf. Man kann sie vielleicht, wie auch bei sehr reichlicher Fettfütterung, auf gesteigerten Fettzerfall und dabei stattfindende Bildung von niederen Fettsäuren, die noch nicht genauer bekannt sind, zurückführen; darauf deutete ja auch die starke Acidität des Ätherextraktes hin.

Weitere und intensivere Störungen, das Auftreten der Acetonkörper im Urin, fanden sich erst, als bei beschränkter Eiweißzufuhr und sehr starker Zuckerausscheidung Körpereiweiß angegriffen wurde. Da die Hunde im Hunger — also unter Verlust von Körpereiweiß — keine Acidose zeigen, da sie auch eine Glykosurie unter Bildung von Zucker aus Nahrungseiweiß ohne diese vertragen, muß für die Acidose maßgebend der Verlust von Körpereiweiß bei Glykosurie oder, wie wir wohl aus dem Steigen der Zuckerausscheidung und des Quotienten D:N schließen dürfen, der Abbau von Körpereiweiß unter Bildung von Traubenzucker sein, der seinerseits unzersetzt ausgeschieden wird und dem Stoffwechsel verloren geht. Am schärfsten

macht sich diese Abhängigkeit in den Hungerversuchen bemerklich.

Nun ist aber die Oxybuttersäure- und Acetonausscheidung nicht etwa der Menge des zersetzten Körpereiweißes und des aus ihm gebildeten Zuckers proportional so, daß bei täglich gleichem N-Verlust auch täglich die gleichen Mengen der Acetonkörper ausgeschieden werden. Ihre Kurve steigt vielmehr bei gleichbleibendem Stickstoffverlust und gleicher Zuckerausscheidung steil an, die Acidose wächst also mit der Verarmung des Organismus an Eiweißkörpern, die er durch die Zuckerausscheidung verliert. Wenn wir ein Gleichnis gebrauchen dürfen: Das Körpereiweiß scheint bei der Verbrennung der Acetonkörper oder vielleicht auch der Veränderung ihrer Vorstufen nicht Material sondern Werkzeug zu sein[1]).

Nahe gelegt wird damit die Hypothese, daß es sich um Eiweißkörper oder Eiweißgruppen mit bestimmter Funktion handelt. Bei Nachlassen der primären Störung tritt dann sogleich ein Ersatz der verlorenen Gruppen entweder aus zugeführtem Eiweiß oder aus Körpereiweiß ein, so daß auch die Acidose verschwunden ist, sobald kein Zucker mehr aus Körpereiweiß entsteht, im Hunger also erst, wenn die Zuckerausscheidung vollständig verschwunden ist, bei Fleischfütterung schon, wenn das Nahrungseiweiß für die Zuckerbildung ausreichend wird. Die Werte des Quotienten D : N liegen in diesem Zeitpunkt bei unsern Versuchen zwischen 1,9 und 3,3 in Versuch 3, zwischen 2,4 und 3,2 in Versuch 5. Verlockend wäre es das Sinken der Stickstoff- und Zuckerausscheidung, wie wir es, im Versuch 10, übrigens auch in verschiedenen andern hier nicht zitierten Versuchen fanden, bereits als eine Verarmung an den supponierten Eiweißgruppen anzusehen; doch stehen uns noch zu wenige mit Berücksichtigung dieses Punktes durchgeführte Versuche zur Verfügung.

Wir haben durch die Kohlehydratentziehung bei Phlorhizinglykosurie wohl unter den einfachsten und übersichtlichsten Bedingungen beim Hund Acidose erzielt und sahen, daß zu ihrer Verhütung eine Integrität des Körpereiweißes nötig ist, daß aber

1) Nicht näher eingehen können wir hier auf die Theorie Geelmuydens (Zeitschr. f. phys. Chem. 41), die er in seiner in den letzten Tagen erschienenen Arbeit gibt. Nach ihr sind Acetonkörper das normale Abbauprodukt des Fettes, während fakulativ aus Fett auch Zucker gebildet wird. Der Hund soll nun diese Fähigkeit in besonders hohem Maße besitzen und deshalb die Acetonkörper als Paarlinge mit Zucker besonders leicht verbrennen können. In unsern Versuchen, in welchen Acidose trotz Fütterung auftrat, wäre bei dieser Erklärung allerdings schwer zu verstehen, warum das Tier, das doch noch einen erheblichen Nahrungsrest nach Abzug des ausgeschiedenen Zuckers übrig behielt, sich anders verhielt als ein Hungerhund.

auch, wenn diese gestört ist, Kohlehydrate noch ihre besondere Wirkung zeigen können [1]). Selbstverständlich kann auch eine Acidose unter komplizierteren Bedingungen auftreten; z. B. könnte die Funktion der Verbrennung der Acetonkörper durch dauernden irreparabeln Verlust oder durch Mangel dieser Eiweißgruppen, soweit erloschen sein, daß nur noch Traubenzuckerzufuhr die manifeste Acidose hindern kann (wie wir in Versuch 5 annahmen), oder es könnte auch der Traubenzucker, wenn er nicht mehr verbrannt werden kann, diese Fähigkeit verloren haben.

Zusammenfassung.

1. Ein Hund mit Phlorhizinglykosurie zeigt keine Acidose, solange er sich im N-Gleichgewicht befindet.

2. Bei N-Verlust infolge der Glykosurie tritt Acidose auf, trotzdem dem Hund noch ein beträchtlicher Kalorienwert an Fett und Eiweißresten nach Abzug des ausgeschiedenen Zuckers verbleibt.

3. Die Acidose nimmt bei gleichbleibendem Stickstoffzerfall und Zuckerverlust während des Phlorhizindiabetes trotz Fütterung zu. Sie verschwindet, sobald sich das Tier im N-Gleichgewicht befindet, im Hunger, sobald kein Zucker mehr ausgeschieden (also auch aus Körpereiweiß gebildet) wird.

4. Zucker verhindert, in nicht allzugroßer Menge zugeführt, zwar die Acidose, nicht aber vollständig den N-Verlust (Sekundäre Verbrennung gebildeter Acetonkörper).

5. Es scheint, daß Eiweißgruppen, die bei Zuckerbildung aus Körpereiweiß leicht zerfallen, aber auch schnell wieder restituiert werden, eine spezifische Bedeutung für die Verhinderung der Acidose haben, entweder indem sie die Entstehung der Acetonkörper verhindern oder, was nicht vollständig ausgeschlossen werden kann, nur deren Verbrennung begünstigen.

1) Gelegentlich zeigen auch Hungerhunde bei Phorhizindiabetes nur recht geringe Acidose; über die Ursache wird es uns vielleicht später möglich sein Weiteres zu berichten.

XVIII.

Aus der Abteilung von Dr. med. Th. v. Dunin im Krankenhause „Kindlein Jesu“ (Warschau).

Untersuchungen über das Schicksal von Salzlösungen im menschlichen Magen.

Von

Casimir von Rzentkowski, Assistenzarzt.

(Mit 4 Kurven.)

Die Resorptionsvorgänge im Magen haben als eines der interessantesten Kapitel der Verdauungsphysiologie schon seit Jahren zahlreiche Forscher zu Untersuchungen angeregt. An Tieren haben diese Vorgänge Tappeiner, Anrep, v. Mering — am Menschen: Jaworski, Strauß allein und mit Roth, Bönninger und viele Andere untersucht. Diese Untersuchungen haben zu gewissen fast einstimmigen Schlüssen geführt, nämlich: 1. daß das Wasser im Magen nicht resorbiert wird; 2. daß in Wasser gelöste Stoffe, wie Zucker, Pepton, Alkohol, Salze usw. im Magen resorbiert werden, und diese Resorption ist desto energischer, je konzentrierter die Lösung. Man hat sich ferner überzeugt, daß die Magenschleimhaut in dem Maße, als die Salze resorbiert werden, Flüssigkeit absondert, und diese Absonderung ist desto reichlicher, je konzentrierter die in den Magen eingeführte Lösung. Diese Flüssigkeit ist — wie sich Meade-Smith überzeugt hat — weder reines Wasser noch Magensaft, und ihre Absonderung in den Magen soll auf rein physikalischem Vorgange der Osmose beruhen. Die erwähnten Umstände stellen die prinzipielle Tatsache fest, daß starke Lösungen sowohl der unmittelbaren Resorption des gelösten Stoffes als auch der Absonderung eines wässerigen Sekretes zufolge im Magen verwässert werden, wobei verschiedene Salze (Karbonate, Sulfate, Chloride), wie das Jaworski nachgewiesen hat, ihre Konzentration verschieden verändern.

Professor H. Strauß hat die Frage des Verhaltens der Salzlösungen im menschlichen Magen (mit Dr. W. Roth) bei Anwendung

der neuen Untersuchungsmethoden aufgenommen. (Siehe Untersuchungen über den Mechanismus der Resorption und Sekretion im menschlichen Magen in der Zeitschr. f. klin. Med. B. XXXVII S. 141 J. 1899. Besprechung der älteren Literatur.) Sie haben verschiedene Lösungen von NaCl und Traubenzucker in den Magen eingeführt und sie nach einer gewissen Zeit herausbefördert um danach ihren Gefrierpunkt, den Gehalt an gelösten Stoffen, zu bestimmen. Die erste Kategorie von Untersuchungen bezieht sich auf hypertonische Lösungen. Man hat namentlich in den Magen 400 ccm 2,96—2,78 Proz. Lösung von NaCl mit $\Delta = -1{,}81$ —1,71 hineingegossen. Nach 20 Minuten hat man den Inhalt herausbefördert und seinen Gehalt an NaCl und Δ bestimmt. Es hat sich ergeben, daß Δ solcher Lösungen auf $-1{,}22^{0}$ —$1{,}47^{0}$ gefallen ist, d. h. die molekuläre Konzentration der Lösungen nimmt um 18—22 Proz. ab. Die Untersuchung des NaCl-Gehaltes der ausgeheberten Lösungen hat nachgewiesen, daß die NaCl-Konzentration wirklich abnimmt, aber bedeutend mehr als man nach Δ schließen könnte, daß folglich der Magen, parallel zu der Verminderung des NaCl-Gehaltes seines Inhaltes, andere Salze in diesen hineinbringt, und ihre Anwesenheit bringt mit sich, daß Δ des Inhaltes größer ist, als es NaCl allein bedingen könnte.

Die Untersuchung hat wirklich nachgewiesen, daß in dem ausgeheberten Inhalte Sulfate und Phosphate, welche nicht in den Magen eingeführt waren, vorhanden sind. Man hat sich ebenfalls überzeugt, daß hypertonische Lösungen von NaCl viel rascher den Magen verlassen, als ebensolche Zuckerlösungen. Schon nach 40 Minuten verschwanden 400 ccm 2,98 Proz. — 2,78 Proz. NaCl-Lösung vollständig aus dem Magen. Was isotonische Flüssigkeiten betrifft, haben H. Strauß und W. Roth gefunden, daß sie nach 40 Minuten hypotonisch werden. Wenn man die Abnahme der Konzentration hypotonischer Lösungen schließlich auf den rein physikalischen Vorgang der Ausgleichung der molekulären Konzentration im Mageninneren und dem Blute zurückführen kann, so kann man die Verdünnung isotonischer Lösungen keineswegs in diese Kategorie bringen. Wir wissen ja bestimmt, daß isotonische Flüssigkeiten in den Körperhöhlen weiter isotonisch bleiben und isotonische Flüssigkeiten im Darme ebenfalls ihre molekuläre Konzentration nicht verändern.

Deswegen schreiben H. Strauß und W. Roth dem Magen eine spezielle nur ihm eigene Fähigkeit der Überwindung „physikalischer Kräfte“ (loc. cit. S. 167), welche er der aktiven, sekretorischen vitalen Tätigkeit seiner Schleimhautzellen verdankt.

Was die in den Magen eingeführten hypotonischen Lösungen betrifft, so wurden sie entweder weiter verdünnt, oder ihr Δ nahm zu, um sich der Isotonie zu nähern. Aus den angeführten Daten geht hervor, daß es gar keine physiologische Notwendigkeit ist, daß der Magen die eingeführten Lösungen Blut-isotonisch macht. Die molekuläre Konzentration stärkerer Lösungen nimmt zwar ab, aber die Konzentration isotonischer und selbst hypotonischer Lösungen nimmt ebenfalls ab, der nur dem Magen eigenen speziellen „Verdünnungssekretion" zufolge, trotz allen physikalischen Gesetzen und trotz den anderswo im Organismus vorkommenden Erscheinungen.

Die Einführung des Begriffes der „Verdünnungssekretion" des Magens, welcher mit unseren früheren Vorstellungen über das Schicksal der Lösungen im Organismus so wenig harmonisiert, ist jedenfalls einer Nachprüfung wert. Zu diesem Zwecke hat Bönninger (Über die Resorption im Magen usw. in diesem Archiv 1903 S. 76) eine Reihe von Untersuchungen an Tieren und Leuten (sich selbst) durchgeführt, welche die referierten Ansichten von Strauß und Roth nicht bestätigen.

Bönninger kommt zu dem Schlusse, daß bei Tieren keine Erniedrigung der molekulären Konzentration der in den Magen eingeführten Lösungen unter den Blutisotoniepunkt (—0,56°) zustande kommt. So hatte z. B. eine in den Magen eingeführte Salzlösung (Δ = —0,65°) nach einer Stunde Δ = —0,625°; ein anderes Mal: Δ der eingeführten Lösung = —0,60°, der ausgeheberten = —0,60°; bei Kaninchen Δ der eingeführten Lösung = — 0,64°, der nach einer Stunde ausgeheberten = —0,635°. Bei Menschen hat der Auor eine Zunahme der molekulären Konzentration hypotonischer Lösungen zur Blutisotonie beobachtet. Außerdem konstatiert er, daß trotz der allgemeinen angenommenen Meinung im Magen, gewisse Wassermengen resorbiert werden.

Wie aus dem Angeführten ersichtlich, ist das Schicksal der Salzlösungen im Magen sehr ungenau bekannt. Ich habe deshalb die Gelegenheit benützt, um entsprechende Untersuchungen am Menschen auszuführen. Es handelt sich nämlich um einen jungen Knaben, an welchem man wegen vollständiger Unwegsamkeit des Oesophagus (nach Laugevergiftung) eine Gastrostomie ausgeführt hat (Dr. W. Krajewski), bei dem ich die Veränderungen, welche die Kochsalzlösungen im menschlichen Magen erleiden, geprüft habe[1]).

1) Dieser Kranke, 16 Jahre alt, lebt bis jetzt, ist vollständig gesund, trotzdem er sich ausschließlich durch die Bauchöffnung ernährt, und entwickelt sich ganz normal. (Anmerkung des Verfassers.)

Zu diesem Zwecke führte ich in den möglichst genau ausgewaschenen Magen des Patienten verschieden konzentrierte NaCl-Lösungen und entnahm jede 10 Minuten einige Zentimeter Inhalt, welche ich sofort kryoskopierte. Um mich außerdem von dem im Magen während der Anwesenheit von verschieden konzentrierten Salzlösungen herrschenden Drucke zu überzeugen, habe ich den genau in die Bauchwandöffnung passenden und in den Magen führenden Gummischlauch mit einem ad hoc konstruierten Manometer, durch welchen ich mit Methylenblau schwach gefärbte Salzlösungen in den Magen hineingegossen habe, vereinigt. Den Nullpunkt des Manometers (Einteilung = 0,5 cm) habe ich etwas höher, als es dem unteren Ende des Schlauches im Magen entsprach, angebracht, und habe den Stand der Flüssigkeitssäule jede Minute notiert, wobei ich den bequem sitzenden Knaben ruhig und langsam atmen ließ, ohne seine Aufmerksamkeit auf das Ablesen des Manometerstandes zu lenken.

Ich gehe zur Besprechung der Ergebnisse einzelner Versuche über.

Versuch I (16. Juli 1903).

A. Der Magen wurde mit reinem warmen Wasser ausgewaschen und das Wasser möglichst vollständig entleert. In den so vorbereiteten Magen wurden 455 ccm NaCl-Lösung (molarer, d. h. 58,5 im Liter), d. h. ca. 29,0 NaCl von Zimmertemperatur eingeführt. Δ der Lösung = — 3,39°. Da trotz scheinbar gründlicher Auswaschung des Magens und Entleerung von Wasser (der Knabe nahm die Bauchlage ein, preßte usw.) ein Rest von flüssigem Inhalte (res. Waschwasser) darin zurückbleiben konnte, ließ ich den Knaben einige Mal aufspringen, und unmittelbar danach entnahm ich die erste Portion dem Magen: ihr Δ bildete den Ausgangspunkt des Versuches.

Ich muß bemerken, daß während des ersten Versuches, fast bald im Anfange (10—15 Minuten), nach der Einführung der NaCl-Lösung, dem Knaben übel wurde: er wurde blaß, fiel in Ohnmacht und bedeckte sich mit Schweiß. Nachdem er mit gesenktem Kopfe gelagert wurde, ging die Ohnmacht rasch vorüber. Während des ganzen Versuches klagte der Patient über Durst, und im Anfange hatte er starke Salivation. Ich muß erwähnen, daß ich den Knaben während der Versuche keine Minute aus den Augen ließ.

Die Versuchsergebnisse sind folgende:

Tabelle IA.

Nr. der Portion	Zeit Stunden und Minuten	Δ	Bemerkungen
1.	9,45	— 3,34°	—
2.	55	— 3,22°	Leichter Ohnmachtsanfall. Übelkeit. Salivation.
3.	10,5	— 2,67°	—
4.	15	— 2,50°	—
5.	25	— 2,40°	—
6.	35	— 2,52°	—
7.	45	— 2,41°	—
8.	55	— 2,06°	—

Nr. der Portion	Zeit Stunden und Minuten	Δ	Bemerkungen
9.	11,5	— 2,17	—
10.	15	— 1,93	—
11.	25	— 2,06	—
12.	35	— 1,82	Es erscheint eine Schleimbeimengung.
13.	45	— 1,81	Mehr Schleim.
14.	55	— 1,67°	Viel Schleim.
15.	12,5	—	Es wurden trotz größter Anstrengung von seiten des Knaben nur 3—5 ccm reinen dicken Schleims herausbefördert.

Anhang: 1. Es wurde in keiner Portion freie HCl gefunden.
2. Zusammen wurden 200 ccm Inhalt herausbefördert.

B. 18. Juli 1903. Es wurden in den ausgewaschenen (wie oben) Magen 365 ccm NaCl-Lösung (29,0 in 500 H_2O) mit Methylenblau gefärbt eingeführt. Die Höhe der Flüssigkeitssäule wurde auf 34 cm gebracht. Der Stand wurde jede Minute in Zentimeter notiert.

Tabelle IB.

Zeit	Manom. Höhe cm	Zeit	Manom. Höhe cm	Zeit	Manom. Höhe cm	Zeit	Manom. Höhe cm
I[1]) 10,19	34	10,36	18	10,53	25	11,10	29
20	23	37	31	54	23	11	15
21	24	38	30	55	24	12	15,5
22	20,5	III 39	29	56	21	13	14,5
23	18	40	20,5	57	20	14	15
24	19	41	29,5	58	23	15	15,5
25	30	42	30	V 59	23	16	22
26	17	43	31	11, 0	23	17	19
27	18	44	30	1	21,5	18	30
28	29,5	45	27,5	2	28	19	30
II 29	18	46	31	3	28,5	20	27
30	22	47	31	4	22,5	21	23
31	22	48	23	5	22,5	22	26,5
32	29,5	IV 49	30,5	6	30,5	23	16
33	22	50	23	7	21,5	24	20
34	22	51	19	8	29,5	11,25	28,5
35	19	52	30	VI 9	30		

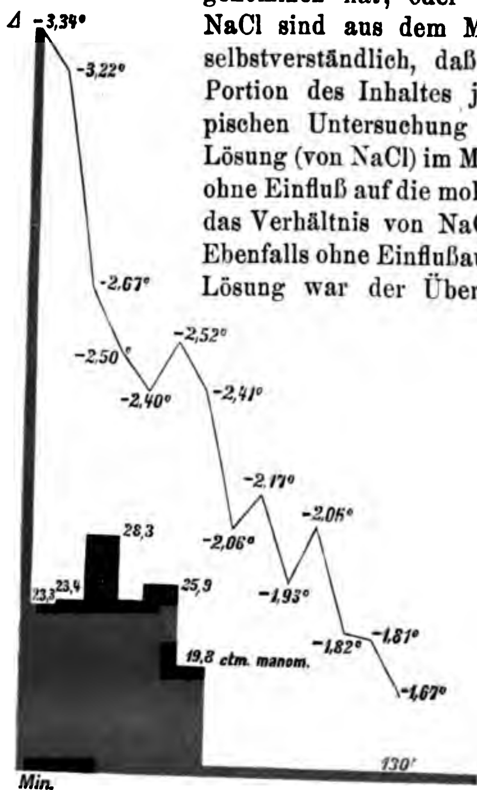
Mittl. manometrische Höhe:

I. Periode	23,3 cm	IV. Periode	23,9 cm
II. „	23,4 „	V. „	25,1 „
III. „	28,3 „	VI. „	19,6 „

Die Ergebnisse der Versuche Nr. I A und B können wir wie folgt resumieren. Wir sehen, daß der Magen hier eine beträchtliche Arbeit,

1) Die römischen Ziffern I—VI bezeichnen Perioden zu 10 Minuten. Diese Perioden wurden eingeführt, um leichter die Ergebnisse beider Tabellen zusammenstellen zu können. (Anmerkung des Verfassers.)

namentlich eine Erniedrigung des osmotischen Druckes seines Inhaltes um 50 Proz. ausgeführt hat, das bedeutet, daß die molekuläre Konzentration der in den Magen eingeführten NaCl-Lösung um die Hälfte abgenommen hat, oder mit anderen Worten ca. 14 g NaCl sind aus dem Magen verschwunden. Es ist selbstverständlich, daß die Entnahme einer kleinen Portion des Inhaltes jede 10 Minuten zur kryoskopischen Untersuchung nur die gesamte Menge der Lösung (von NaCl) im Magen vermindern konnte, aber ohne Einfluß auf die molekuläre Konzentration — d. h. das Verhältnis von NaCl zu H_2O — bleiben mußte. Ebenfalls ohne Einfluß auf die Konzentration der NaCl-Lösung war der Übergang des Inhaltes aus dem Magen in den Darm. Wenn also die molekuläre Konzentration so bedeutend abgenommen hat, so kann das nur abhängig sein 1. von einer Absonderung von Wasser in den Magen oder 2. von der Resorption von NaCl in das Blut. Lassen wir die erste Möglichkeit zu, d. h. setzen wir voraus, daß die Abnahme der molekulären Konzentration der NaCl-Lösung nur auf Kosten einer Wasserabsonderung in den Magen zustande gekommen ist. Der Oesophagus unseres Patienten war ganz unwegsam [1]). Wenn der Pylorus verschlossen wäre, so müßte eine solche Verwässerung des Inhaltes d. h. Absonderung von Wasser durch die Magenwände in sein Inneres eine sehr beträchtliche Drucksteigerung im Magen verursachen. Unser mit dem Mageninnern des



1. Kurve

1) Die komplete Unwegsamkeit des Oesophagus bildet hier einen sehr wichtigen Umstand. Sie war wiederholt konstatiert speziell durch Einführung von Methylenblaulösungen in den Mund des Patienten mit darauffolgender Untersuchung des Mageninhaltes auf Vorhandensein von Methylenblau. Außerdem ließ der Oesophagus auch die dünnsten Sonden nicht durch, wovon ich mich mehrmals bei der Untersuchung durch einen Chirurgen überzeugt habe; der Knabe ernährt sich seit 2 Jahren ausschließlich durch die Bauchöffnung. (Anmerkung des Verfassers.)

Patienten verbundenes Manometer hat aber, wie wir auf der Tabelle I B sehen, gar keine ernste Drucksteigerung nachgewiesen.

Der Druck hat zwar eine halbe Stunde nach der Einführung der Lösung den höchsten Stand aufgewiesen und ist bis 23—28 cm gestiegen (vergl. die Kurve), was der Periode der intensivsten Verwässerung des Mageninhaltes entspricht (vergl die Kurve); doch ist diese Drucksteigerung verhältnismäßig gering.

Die Zusammenstellung dieser zwei Betrachtungen ergibt, daß die Verwässerung der salzhaltigen Inhalte allein, d. h. die Absonderung von Wasser durch die Magenwände in seine Höhle, gar nicht zu seiner beträchtlichen Erniedrigung der molekulären Konzentration von NaCl-Lösungen ausreicht; daß hier nicht die Verwässerung des Inhaltes, sondern die Aufsaugung von NaCl aus ihm die Oberhand gewinnt. Der Magen verdünnt also seinen Inhalt hauptsächlich durch Resorption von NaCl. Diese Verdünnung ist von einer Austreibung des Mageninhaltes in den Darm begleitet. Die vollständige Austreibung der Lösung in den Darm kommt aber bedeutend früher zustande, als es zu einer vollständigen Verdünnung der Lösung auf Blutisotonie gekommen ist.

Der Magen bringt starke Lösungen nicht zur Isotonie mit dem Blute, er verdünnt sie aber ohne Zweifel bis zu einem gewissen Grade, so daß die weitere Arbeit des Darmes erleichtert wird. Außerdem reagiert der Magen auf Einführung starker NaCl-Lösungen (und, wie wir später sehen werden, auch schwacher) nicht mit Absonderung von verdauender Flüssigkeit; höchstens sondern die Zellen seiner Schleimhaut (siehe Endperiode des Versuches) etwas Schleim ab.

Ist das nicht Folge einer gewöhnlichen Reizung der Zellen durch der Nahrung fremde Elemente? Diese Frage kann ich nicht lösen. Ob dieser Schleim nicht ebenfalls eine der Quellen (siehe unten) für die von Strauß und Roth in ihren Versuchen gefundenen „Sulfate“ und „Phosphate“ (loc. cit. Seite 154), deren Anwesenheit nach den erwähnten Forschern für die vermutliche Verdünnungssekretion des Magens sprechen soll, diese Frage lasse ich hier ebenfalls ohne Antwort. Ich glaube dennoch, daß die vermehrte Schleimabsonderung, als Reaktion der Schleimhäute auf Reizung durch starke Salzlösungen, keine spezifische Eigenschaft der Magenschleimhaut darstellt. Ein interessantes Symptom war der leichte Ohnmachtanfall des Knaben während des Versuches, eine Ohnmacht, welche alle Zeichen einer Gehirnanämie dargeboten hat. Vielleicht hat die Einführung einer großen Menge von NaCl in die Baucheingeweide

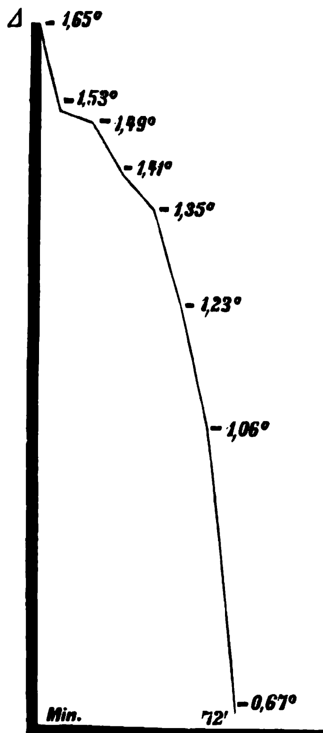
eine starke Blutzufuhr zu ihnen verursacht und als Folge den erwähnten Ohnmachtanfall.

Versuch II (20. Juli 1903).

In den Magen des Knaben (wie oben vorbereitet) hat man 400 ccm einer NaCl-Lösung (14,5 in 500,0 H_2O), d. h. ca. 11,9 NaCl eingeführt. Δ der Lösung = — 1,71°. Δ der ersten herausbeförderten Portion (wie im Versuche I) = — 1,65°.

Tabelle II.

Nr. der Portion	Zeit Stunden und Minuten	Δ	Bemerkungen
1.	9,38	— 1,65°	—
2.	48	— 1,53°	—
3.	58	— 1,49°	—
4.	10,09	— 1,41°	—
5.	19	— 1,35°	—
6.	30	— 1,23°	—
7.	40	— 1,06°	Geht mit Schwierigkeit heraus. Schleimbeimengung.
8.	50	— 0,67°	Mit Mühe wurden 8 ccm bekommen. Schleim.



Kurve 2.

Anhang: 1. In keiner Portion wurde freie HCl gefunden.

2. Zusammen wurden ca. 185 ccm Flüssigkeit erhalten.

Aus der nebenstehenden Kurve im Zusammenhange mit Tabelle II sehen wir, daß dieses Mal die Verdünnung des Inhaltes viel regelmäßiger vor sich ging und desto energischer, je geringer seine Konzentration wurde.

Die Kurve 2 fällt immer steiler ab. — Der Knabe hat während des zweiten Versuches nicht jene unangenehmen Symptome aufgewiesen, die wir im ersten Versuche als Gehirnanämie infolge der Blutüberfüllung der Baucheingeweide besprochen haben. Die ganze Erniedrigung hat hier 1,65—0,67 = 0,98° betragen, während sie im ersten Versuche 1,67° betragen hat. In diesem Versuche ging die Verdünnung ebenfalls nicht bis zur vollständigen Isotonie: der Magen hat in den Darm eine hypertonische Lösung ausgetrieben (Δ = — 0,67°).

Versuch III (22. Juli 1903).

A. In den Magen wurde eine sehr schwach hypotonische NaCl-Lösung, namentlich 430 ccm einer 6—7 ‰-Lösung eingeführt. Δ der Lösung = — 0,47. Δ der Portion, welche bald nach der Einführung entnommen war = — 0,455°.

Tabelle III A.

Nr. der Portion	Zeit Stunden und Minuten	Δ	Bemerkungen
1.	9,40	— 0,455°	—
2.	50	— 0,465°	—
3.	10,0	— 0,49°	—
4.	10	— 0,48°	—
5.	20	— 0,49°	—
6.	30	— 0,50°	Es wurden einige Kubikzentimeter mit starker Schleimbeimengung erhalten.

Anhang: 1. In keiner Portion wurde freie HCl gefunden.
2. Es waren zusammen 145 ccm Flüssigkeit erhalten.

B. Am 2. September 1903 wurden in den Magen 290 ccm 6—7 ‰-NaCl-Lösung eingeführt. Der Manometer wurde auf 35 cm eingestellt.

Tabelle III B.

Zeit	Manom. Höhe cm	Zeit	Manom. Höhe cm	Zeit	Manom. Höhe cm	Zeit	Manom. Höhe cm	Zeit	Manom. Höhe cm	Zeit	Manom. Höhe cm
I [1]		II		III		IV		V		VI	
11, 4	35	11,15	30	11,25	29	11,35	34	11,45	34	11,55	29,5
5	30,5	16	28	26	29	36	32	46	31,5	56	22
6	31	17	31	27	24,5	37	24	47	31,5	57	26
7	32	18	32	28	24	38	33	48	24	58	19
8	28,5	19	34	29	27,5	39	28,5	49	27	59	23
9	30	20	29	30	29	40	33	50	21	12, 0	30
10	25	21	28	31	27	41	21,5	51	23,5	1	31
11	28	22	29	32	30	42	30	52	21,5	2	29,5
12	33	23	27	33	26	43	21	53	32	3	28
13	18,5	24	27	34	32	44	31,5	54	21	4	15
14	33									5	18,5

Mittlere manometrische Höhe.

I. Periode	29,2 cm	IV. Periode	28,9 cm
II. „	30,1 „	V. „	27,8 „
III. „	27,3 „	VI. „	25,4 „

Der Versuch III belehrt uns, daß ein schwach hypotonischer Mageninhalt eine Zunahme seiner molekulären Konzentration erleidet.

---

1) Siehe Anmerkung zur Seite 293 Tabelle I B.

Das Ergebnis dieses Versuches, welches mit den Ergebnissen der Bönningerschen Versuche im Einklang ist, spricht ausdrücklich gegen die Annahme einer „Verdünnungssekretion" im Sinne von H. Strauß und Roth. Wir sehen außerdem auf der Tabelle III A, daß der hypotonische salzhaltige Mageninhalt nicht isotonisch mit dem Blute werden muß, um den Magen zu verlassen. Dies geschieht früher, als der Magen seinen Inhalt zur Isotonie gebracht hat, und die weitere Arbeit in dieser Richtung fällt wahrscheinlich auf den Darm. — Während dessen herrscht im Magen ein ziemlich hoher Druck, welcher den mittleren Druck, der bei stark hypertonischem Inhalte im Magen geherrscht hat, übertrifft. Dies weist wahrscheinlich darauf hin, daß die Magenwände stark den Inhalt umfassen, was ohne Zweifel seine Entleerung in den Darm befördert.

Tabelle III A zeigt, daß man schon nach einer Stunde nicht imstande war, irgend etwas aus dem Magen herauszubekommen. Daraus müssen wir schließen, daß hypotonische, beinahe isotonische Flüssigkeiten bedeutend kürzer im Magen verweilen, als hypertonische. Auf diese Frage werden wir übrigens noch bei der vergleichenden Besprechung der Ergebnisse aller Versuche zurückkommen.

Versuch IV (24. Juli 1903).

A. In den (wie oben beschrieben vorbereiteten) Magen hat man 400 ccm gewöhnlichen destillierten Wassers eingeführt.

Tabelle IV A.

Nr. der Portion	Zeit Stunden und Minuten	Δ	Bemerkungen
1.	10,17	— 0,01°	—
2.	27	— 0,04°	—
3.	37	— 0,09°	—
4.	47	— 0,25°	Mit Mühe bekommt man etwas Flüssigkeit mit Schleim heraus.
5.	57	— 0,34°	Mit größter Mühe wurden ca. 5 ccm schleimhaltigen Inhalts herausbefördert.

Anhang: 1. In keiner Portion wurde freie HCl gefunden.
2. Zusammen hat man ca. 120 ccm herausbefördert.

B. In den Magen wurden 280 ccm gefärbten Wassers (wie oben) eingeführt. Der Manometer wurde auf 34 cm eingestellt.

Tabelle IVB.

Zeit	Manom. Höhe cm	Zeit	Manom. Höhe cm	Zeit	Manom. Höhe cm	Zeit	Manom. Höhe cm	Zeit	Manom. Höhe cm	Zeit	Manom. Höhe cm
I		II		III		IV		V		VI	
10,35	34	10,45	24,5	10,55	19	11, 5	18,5	11,15	25	11,25	16,0
36	31	46	28,5	56	24,5	6	20,5	16	20	26	18
37	32,5	47	29,5	57	19	7	17,5	17	19	27	16
38	34	48	20	58	18	8	19,5	18	17,5	28	15
39	26,5	49	32,5	59	18,5	9	29,5	19	19	29	15
40	27	50	28	11, 0	24	10	24	20	17	30	17
41	27	51	26	1	24	11	18	21	15	31	15,5
42	22,5	52	23	2	30	12	17,5	22	16	32	18
43	26,5	53	24	3	25	13	17,5	23	16	33	16.5
44	25,5	54	31,5	4	23,5	14	25	24	19	34	20
										35	15

Mittlere manometrische Höhe.

I. Periode	28,7 cm	IV. Periode	20,8 cm
II. "	26,8 "	V. "	18,4 "
III. "	22,6 "	VI. "	16,7 "

Aus diesen Daten sehen wir, daß der Magen in das eingeführte Wasser irgendwelche löslichen Stoffe absondert, welche die Konzentration der Lösung erhöhen. Aber bevor die Konzentration des Mageninhaltes bis zur Isotonie gestiegen ist, hat der Magen diesen Inhalt schon in den Darm entleert. Diese Entleerung geht sehr regelmäßig vor sich, wie aus der Tabelle IV B ersichtlich ist: der Druck im Magen nimmt langsam, aber beständig ab.

Um weitere Schlüsse aus den angeführten Versuchen zu ziehen, halte ich es für notwendig, ihre Ergebnisse in der Form einer Tabelle, welche die definitiven Resultate der Tabellen I, II und III A und B umfaßt, zusammenzustellen.

Tabelle V.

Nr. des Versuchs	Es wurde NaCl eingeführt in g	Erniedrigung von Δ	Dauer des Versuchs in Minuten	In den Magen wurden eingeführt	Aus d. Magen ist in den Darm übergegangen	Die Geschwindigkeit, mit welcher der Inhalt den Magen verlassen hat.	Freie HCl
I	II	III	IV	V	VI [1]	VII [2]	VIII
1.	29	3,34—1,67° (1,67°)	130	455	255	$\frac{255 \text{ ccm}}{130}$ = ca. 2 ccm	0
2.	12	1,65—0,67° (0,98°)	72	410	225	$\frac{225 \text{ ccm}}{72}$ = ca. 3 ccm	0

1) Die Rubrik VI drückt die Differenz zwischen der eingeführten Flüssigkeitsmenge und der in allen Portionen zusammen zu kryoskopischen Zwecken entleerten Flüssigkeit aus (siehe Anhang zu den Tabellen A).

2) Rubrik VII beweist, wie viel Kubikzentimeter in 1 Minute sich in den

Nr. des Versuchs I	Es wurde NaCl eingeführt in g II	Erniedrigung von Δ III	Dauer des Versuchs in Minuten IV	In den Magen wurden eingeführt V	Aus d. Magen ist in den Darm übergegangen VI	Die Geschwindigkeit, mit welcher der Inhalt den Magen verlassen hat VII	Freie HCl VIII
3.	2,7	0,455 — 0,50° (+ 0,05°)	50	430	285	$\frac{285 \text{ ccm}}{50}$ = ca. 5 — 6 ccm	0
4.	0	0,01 — 0,34° (+ 0,33°)	40	400	280	$\frac{280 \text{ ccm}}{40}$ = ca. 7 ccm	0

Die angeführte Tabelle erlaubt uns einige Schlüsse, welche etwas Licht auf den Mechanismus der Magentätigkeit bei verschiedener molekulärer Konzentration seines Inhaltes gießen, zu ziehen, namentlich:

I. Der Magen verdünnt eingeführte hypertonische Kochsalzlösungen. Diese Verdünnung gelangt in den Magen nicht bis zur Isotonie mit dem Blute. Die motorische Funktion des Magens gewinnt über der verdünnenden die Oberhand, und infolgedessen verlassen hypertonische Lösungen den Magen früher, als sie isotonisch mit dem Blute geworden sind.

II. Im allgemeinen ist die Geschwindigkeit, mit welcher salzhaltige Lösungen den Magen verlassen, verschieden und bis zu einem gewissen Grade von der Konzentration der Lösung abhängig (vergl. Rubriken II und V der Tabelle V). Wir sehen, daß reines Wasser den Magen mit einer durchschnittlichen Geschwindigkeit von 7 ccm in 1 Minute verläßt; diese Geschwindigkeit nimmt mit der Zunahme des NaCl-Gehaltes ab, und molare Lösungen von Kochsalz verlassen den Magen mehr als drei Mal langsamer als reines Wasser.

III. Im Versuche I hat der Magen Δ seines Inhaltes um 1,67° in 130 Minuten vermindert, im Versuche II um 0,98° während 72 Minuten. Wenn wir in beiden Fällen die Geschwindigkeit berechnen, mit der dies zustande kommt, so finden wir:

$$\text{I} \quad \frac{1{,}67^0}{130'} = 0{,}013^0 \text{ in } 1'$$

$$\text{II} \quad \frac{0{,}98^0}{72'} = 0{,}013^0 \text{ in } 1'.$$

Dies bedeutet, daß die Geschwindigkeit, mit welcher der Magen seinen Inhalt verdünnt hat, in beiden Fällen dieselbe war. Ob diese

Darm entleerten. So wurden z. B. im Versuch IV (40 Minuten Dauer) in 40 Minuten 280 ccm in den Darm entleert, d. h. 7 ccm in 1 Minute. (Anm. d. Verf.)

Geschwindigkeit immer konstant ist, das will ich nicht behaupten, und habe übrigens keine genügenden Beweise dafür; ich will nur bemerken, daß, wenn wir die Verdünnungsgeschwindigkeit wirklich als konstant für NaCl-Lösungen annehmen (ca. 0,013° in 1′ bei 400 bis 450 ccm Inhalt), so wird uns verständlich werden, daß, je stärkere NaCl-Lösung sich im Magen befindet, desto länger sie im Magen verweilen wird, um zu einem gewissen Verdünnungsgrade, vielleicht zur Isotonie mit dem Blute zu gelangen.

IV. Wenn wir die oben angeführten Kurven für hypertonische Lösungen von NaCl (1 und 2) vergleichen, so werden wir bemerken können, daß der Magen die Energie, mit welcher er seinen salzhaltigen Inhalt auf verschiedene Weise verdünnt — abhängig von der Konzentration — entfaltet. Wenn es sich um konzentrierte Lösungen handelt (Kurve 1), so entfaltet der Magen seine Energie auf einmal: Die Kurve 1 fällt sofort steil ab, wonach erst einige Erhöhungen, immer von Abfällen gefolgt, folgen. Man gewinnt einen Eindruck, als ob die zuerst stark gespannte Verdünnungsenergie mit der Zeit so stark nachläßt, daß ihre Spannung einer negativen Größe gleich wird, d. h. daß die Konzentration der Lösung sogar zunimmt. Denn nur durch momentane, obwohl geringe Konzentrationserhöhung müssen wir die drei Erhöhungen der Kurve 1 erklären. Ist diese Konzentrationszunahme durch eine Wasserresorption im Magen, oder durch eine Absonderung irgend welcher Substanz in den Magen was die Konzentration seines Inhaltes steigert, bedingt? Diese Frage muß ich unbeantwortet lassen.

Die Kurve 2 zeigt regelmäßigen Abfall für schwächere hypertonische Lösungen. Im Gegensatz zur Kurve 1 sehen wir hier, daß der Magen zuerst langsam seinen Inhalt verdünnt, aber seine Energie in dieser Richtung nimmt immerwährend zu; in diesem Falle bemerken wir an der Kurve keinerlei Erhöhungen. Die Konzentration des Inhaltes nimmt regelmäßig und immer stärker ab.

V. Im Gegensatz zu den Versuchen von Strauß und Roth hat der Magen des von mir untersuchten Knaben kein einziges Mal Salzsäure abgesondert. Die Impulse, welche ich benützte, namentlich verschieden konzentrierte Salzlösungen und Wasser, haben den Magen nicht zu der spezifischen verdauenden Sekretion, die übrigens vom teleologischen Standpunkte ganz überflüssig gewesen wäre, gereizt. Die Magenschleimhaut hat nur — und dazu jedesmal — mit Absonderung von Schleim reagiert, welcher in den Endportionen den Hauptbestandteil bildete, wie das an entsprechenden Stellen verzeichnet ist. Diesen Schleim habe ich in den Endportionen immer gefunden ohne Rücksicht auf die Konzentration der eingeführten

Salzlösung. Wegen der vollständigen Unwegsamkeit des Oesophagus konnte der Knabe selbstverständlich keinen Speichel verschlucken. Der Schleim stammte also gänzlich aus der Magenschleimhaut. Die Frage, ob das Schlucken von Speichel durch Personen, welche solchen Versuchen unterworfen sind, so belanglos für die molekuläre Konzentration des Mageninhaltes ist, wie dies Strauß und Roth behaupten („kaum in Betracht kommende, übrigens ziemlich konstante [!? Rz.] Fehlerquelle, loc. cit. Seite 150), kann ich jedenfalls nicht bejahend beantworten. Denn, obwohl die genannten Forscher den untersuchten Personen verordneten, sich vom Niederschlucken des Speichels zu enthalten, so 1. wissen wir doch, daß es eine sehr schwierige Aufgabe ist, selbst sogar für Personen, denen an dem Gelingen des Versuches sehr gelegen ist, während 20 bis 40 Minuten den Speichels nicht niederzuschlucken (man schluckt Speichel ohne davon zu wissen); 2. während des Versuches I spuckte der Knabe viel Speichel aus, besonders am Anfange (vergl. Tabelle I A), als ihm übel wurde. Der während des Versuches niedergeschluckte Speichel kann aber: 1. die Quelle für verschiedene Sulfate, Phosphate[1]) usw. im Mageninhalte bilden; 2. wie bekannt, eine Absonderung von Magensaft resp. HCl hervorrufen und 3. was die Hauptsache ist, kann er die molekuläre Konzentration des Mageninhaltes besonders hypotonischen, im Sinne einer Hebung beinflussen; und infolgedessen wird Δ der Lösung nicht seinem NaCl-Gehalte entsprechen.

Das Niederschlucken von Speichel kann also den „Vorgang, welcher der Verdünnung der molekulären Gesamtkonzentration entgegenwirkt“ (Roth und Strauß S. 159) bilden. Wir sehen daraus, daß man nicht berechtigt ist, a priori den Einfluß des niedergeschluckten Speichels auf die Vorgänge im Magen zu unterschätzen. Wenn man den Einfluß des niedergeschluckten Speichels unberücksichtigt läßt, so muß ich dies als eine ernste Fehlerquelle in derartigen Versuchen betrachten, und Strauß und Roth konnten diesen Fehler offenbar nicht vermeiden. Mein Patient hatte eine vollständige Undurchgängigkeit des Oesophagus, wie ich mich durch Darreichung von Methylenblau per os mehrmals überzeugen konnte; auf diese Weise gelang es mir, die erwähnten Fehler zu vermeiden.

Ich muß außerdem diesen Umstand noch betonen, daß ich, dank dem Experimentieren an einem gastrostomierten Subjekte, vor dem

1) Nach Hammerbacher (zit. nach A. Gauthier, Leçons de chimie biologique. II. Ausg. 1897. S. 493) enthält der menschliche Speichel in 100 Teilen Asche 18,8 Phosphorsäure, 6,4 Schwefelsäure usw.

Versuche den Mage ngründlich zu entleeren imstande war. Daß mir dies möglichst vollkommen gelang, dafür sprechen die Ziffern:

	Δ der Lösung vor der Einführung	Δ der sofort entnommenen Probe	Differenz
Versuch I	—3,39°	—3,34	0,05
„ II	—1,71°	—1,65	0,06
„ III	—0,47°	—0,455	0,02

Diese kleinen Differenzen sprechen dafür, daß der Magen vor der Einführung der zu untersuchenden Lösungen wirklich gründlich entleert war. Da ich aber als Ausgangspunkt in meinen Versuchen die zweite Ziffer annahm, vermied ich sogar die geringfügige Fehlerquelle. Ob dasselbe Strauß und Roth gelungen ist, kann weder ich noch die genannten Forscher mit voller Bestimmtheit bejahend antworten, trotzdem sie an nüchternen Personen mit „völlig leeren (? Rz) Magen“ experimentiert haben.

Angesichts der soeben geäußerten Betrachtungen und der Ergebnisse meiner Versuche, welche mit denen Bönningers übereinstimmen, erachte ich das Vorkommen der „Verdünnungssekretion“ von Roth und Strauß als bis jetzt nicht ausreichend bewiesen.

VI. Leicht hypotonische NaCl-Lösungen und reines Wasser reizen den Magen zu einer Sekretion, welche ihre Konzentration erhöht. Dies tritt um so rascher hervor, je schwächer die Konzentration der Lösung ist. Wir haben doch (Tab. III und III A) gesehen, daß im Versuche III der Magen während 50 Minuten die Konzentration seines Inhaltes nur um 0,05° gehoben hat, während im Versuche IV (mit reinem Wasser) schon nach 40 Minuten die Konzentration um 0,23° gestiegen ist. Über den Mechanismus, welcher die Zunahme der molekulären Konzentration von Salzlösungen im Magen zustande bringt, geben meine Versuche keinen Aufschluß. Jedenfalls ist es nicht Folge von HCl-Absonderung, da, wie wir gesehen haben, in keiner einzigen Portion von Mageninhalt Salzsäure vorhanden war. Übrigens scheint es mir, daß die Konzentration des reinen Magensaftes nicht ausschließlich von seinem HCl-Gehalte abhängt, wie folgende Tabelle zeigt.[1])

Nr.	Freie HCl	Ges.-Acid.	Δ	Bemerkungen
1	33	46	— 0,31°	—
2	23	51	— 0,49°	Säfte nüchtern
3	62	75	— 0,51°	verschiedener Herkunft.
4	46	58	— 0,54°	—
5	36	48	— 0,64°	—

1) Vergl. meine Arbeit „Studien über die proteolytische Kraft des Magensaftes“. Pam. Tow. Lek. und Archiv f. Verdauungskrankheiten. 1903.

Aus dieser Zusammenstellung wird uns klar, daß weder der Gehalt an freier HCl noch die Gesamtacidität Δ des reinen Magensaftes beeinflußt, daß Δ des reinen Magensaftes noch von anderen Faktoren abhängig sein muß. Außem wissen wir noch, daß auf der Höhe der Verdauungstätigkeit Δ des Mageninhaltes sehr nahe Δ des Blutes ist. Spezielle am gastrostomierten Knaben unternommene Untersuchungen (l. c.) haben mich davon überzeugt.

1. Inhalt eine Stunde nach Einführung von 1 rohem Ei mit destilliertem Wasser entnommen.

HCl	Gesamt-Azid.	Δ
0	61	—0,56 —0,57 °

2. Inhalt nach Einführung von 100,0 Milch + Ei + H_2O (ad 200,0) (Δ = —0,24 °).

HCl	Gesamtacid.	Δ
0	52	—0,55 °

Aus diesen Versuchen sehen wir, daß auf der Höhe der Verdauung Δ des Mageninhaltes dem Δ des Blutes gleicht: wir haben fast vollkommene Isotonie. Schon dieser Umstand allein weist uns darauf hin, daß der Magen seiner anderen Aufgaben ungeachtet noch eine hat, nämlich die eingeführte Nahrung isotonisch mit dem Blute zu machen. Trotzdem kommt es aber vor, daß, wenn wir zu stark hyper- oder hypotonische Lösungen in den Magen hineinbringen, der Inhalt ihn früher verläßt, als er isotonisch geworden ist. Daraus folgt, daß sein Vermögen, den Inhalt zu isotonisieren, eine veränderliche und unkonstante Größe ist.

Ich will an dieser Stelle noch darauf aufmerksam machen, daß der Magen die eingeführte Nahrung leichter zur Isotonie bringt als Salzlösungen (die übrigens in unseren Versuchen nicht isotonisch geworden sind). Und in der Tat, mein Versuche bestätigen dies ausdrücklich. So hat z. B. Wasser mit Ei (Δ sehr niedrig) schon nach einer Stunde Δ = —0,56 —0,57 ° aufgewiesen, oder Wasser, Milch und Ei (Δ = —0,24 °) ebenfalls nach einer Stunde = —0,55 °. Im Gegenteil, wie wir an entsprechenden Tabellen sehen, ist Δ einer NaCl (Δ = 0,45 °) Lösung nach einer Stunde kaum auf —0,50 ° und von reinem Wasser in 50 Minuten auf —0,34 (d. h. nicht bis zur Isotonie gestiegen. Dieser Unterschied beweist uns, daß der Magen angesichts der Nährstoffe über irgend welchen Faktor verfügt, mit Hilfe dessen er rascher einen solchen Inhalt isotonisiert. Diesen Faktor stellt wahrscheinlich die HCl-Absonderung dar, welche durch die Nah-

rungseinführung hervorgerufen wird und durch Salzlösungen oder andere der Magenverdauung nicht unterliegende Stoffe nicht.

Daß dem so ist, ersehen wir daraus, daß derselbe Magen, welcher Δ der eingeführten Nahrung oder genauer der Stoffe, die seine proteolythische Kraft auslösen, schon nach einer Stunde zur Isotonie gebracht hat, ein Gemisch von 50,0 Amyli tritici + 200,0 Wasser nicht zur Isotonie gebracht hat: Δ dieses Gemisches war nach einer Stunde = — 0,29°. Wenn wir dazu noch die Gesamtacidität dieser drei Inhalte zusammenstellen werden, so werden wir leicht bemerken können, daß, je höher die Gesamtacidität der **nahrungshaltigen Inhalte** ist, (sie war in meinen Versuchen ohne Zweifel von der abgesonderten HCl abhängig), desto näher der Isotonie sein Δ auf der Höhe der Verdauung sein wird.

Nr.	Gesamt-acidität	Δ	Bemerkungen
1.	61	— 0,56 — 0,57°	Eine Stunde nach der Einführung von einem rohen Ei und Wasser.
2.	52	— 0,55°	Eine Stunde nach Einführung von 100,0 Milch + 1 Ei + H_2O ad 200.
3.	30	— 0,29°	Eine Stunde nach Einführung von 50 Amyli tritici + 200 H_2O.

Auf Grund der angeführten Betrachtungen kommen wir zu dem Schlusse, daß **der Magen sich ganz anders zu seinem nahrungshaltigen Inhalte als zu Salzlösungen (NaCl) verhält**: er ist wahrscheinlich bestrebt, den ersten und die letzten dem Blute isotonisch zu machen, nur gelingt ihm dies mit den nahrungshaltigen Inhalten viel leichter als mit den Salzlösungen. Im erstgenannten Falle geschieht es hauptsächlich dank der HCl-Absonderung, welche rasch die anisotonische Nahrung isotonisiert. Im zweiten Falle spielt HCl in dem Isotonisierungsvorgange gar keine Rolle, da sie in NaCl-Lösungen und reines Wasser gar nicht abgesondert wird. Dieselbe untergeordnete Rolle spielt, wie es scheint, HCl bei der molekulären Konzentration des reinen Magensaftes.

Und wenn im erstgenannten Falle die Isotonisierung der nahrungshaltigen Inhalte alle Zeichen eines cellular-vitalen Vorganges an sich trägt, so hat man im zweiten — bei Lösungen — den Eindruck, als ob sich der Magen ganz passiv verhalte und seine ganze vitale Tätigkeit ausschließlich auf Modifizierung seiner motorischen Funktion und Rücksicht auf solche oder jene Konzentration seines Inhaltes beschränke.

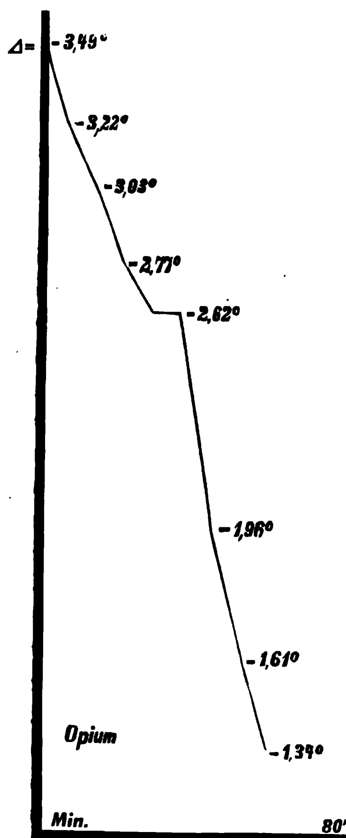
Sind wir imstande, mit Hilfe von pharmakologischen Präparaten auf die Verminderung der molekulären Konzentration der Salz-

lösungen im Magen einen Einfluß auszuüben? Um auf diese interessante Frage eine Antwort zu bekommen, habe ich zwei Versuche mit hypertonischen Lösungen nach Darreichung von Opiumtinktur und Alkohol ausgeführt.

Versuch mit Opium 22. Juli 1903.

Der Magen wurde genau mit reinem Wasser ausgewaschen. Um 9 Uhr 43 Minuten hat man durch die Öffnung in der Bauchwand ein Gemisch aus 12 Tropfen Trae opii simplic. in 5—8 cm H_2O bestehend eingeführt; 15 Minuten später hat man 400 ccm einer NaCl-Lösung (58,5 im Liter), d. h. ca. 29,0 NaCl, von Zimmertemperatur eingeführt; Δ der Lösung = — 3,60°; eine Weile später wurde Portion I entnommen.

(Siehe nebenstehende Tabelle V.)



Kurve 3.

Anhang:

1. In keiner Portion wurde freie HCl gefunden.

2. Ca. 170 ccm Flüssigkeit sind in den Darm übergegangen.

Die Prüfung der Kurve Nr. 3 und insbesondere die Zusammenstellung mit Kurve Nr. 1 zeigen uns, daß die Abnahme der molekulären Konzentration dieses Mal viel regelmäßiger zustatten kam. Das Maximum der Verdünnung fällt hier auf den Anfang der zweiten Stunde, d. h. die Hälfte des Versuches. Die Kurve weist übrigens keine auffallenden Eigenschaften.

Versuch mit Alkohol 26. Juli 1903.

In den wie oben vorbereiteten Magen wurden 95 proz. Alkohol + H_2O āā 10,0 eingeführt. 4—5 Minuten später hat man 410 ccm derselben NaCl-Lösung (Δ = — 3,51°) eingeführt. Einen Moment später wurde die erste Portion entnommen: Δ = — 3,94 (!).

(Siehe Tabelle VI.)

Tabelle V.

Nr.	Zeit Stdn. u. Min.	Δ	Bemerkungen
1.	10, 0	— 3,49°	—
2.	10	— 3,22°	} Der Knabe gähnt immerwährend.
3.	20	— 3,03°	
4.	30	— 2,77°	—
5.	40	— 2,62°	—
6.	50	— 2,62°	—
7.	11, 0	— 1,96°	Der Inhalt kommt mit Mühe heraus. Schleimbeimengung.
8.	10	— 1,61°	Der schwach gelbliche Inhalt kommt mit Mühe heraus. Ziemlich viel Schleim.
9.	20	— 1,34°	Es wurden ca. 8 ccm dicken, gelblichen Schleims herausbefördert.

Tabelle VI.

Nr.	Zeit Stdn. u. Min.	Δ	Bemerkungen
1.	10, 0	— 3,94°	—
2.	10	— 3,76°	Schwindel. Leichte Übelkeit.
3.	20	— 3,51°	} Hitzeempfindung im Kopfe, Durst; bitterer Geschmack im Munde. Blaß, liegt passiv auf d. Bette. Dann schläfrig u. benommen. Mit d. Inhalte scheiden sich immer zahlreichere weiße [Schleimflocken.
4.	30	— 3,21°	
5.	40	— 3,04°	
6.	50	— 2,85°	
7.	11, 0	— 2,54°	Der Knabe fühlt sich besser.
8.	10	— 2,72°	Zustand vollständig gut; leichte Benommenheit.
9.	20	— 2,52°	—
10.	30	— 2,35°	Mit Mühe hat man einige Kubikzentimeter Inhalt herausbefördert.

Anhang: 1. In keiner Portion war freie HCl vorhanden.
2. In den Darm sind ca. 150 ccm Flüssigkeit übergegangen.

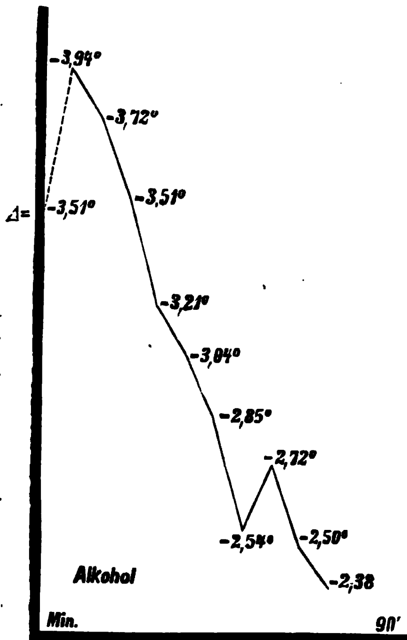
Erhöhung von Δ der eingeführten Lösung auf — 3,94° müssen wir in unserem Versuche ohne Zweifel auf die Beimengung des im Magen vorhandenen Alkohols, welcher erst 10 Minuten nach seiner Einführung in den Magen deutliche Intoxikationszeichen, die ad maximum nach 30—40 Minuten gestiegen sind, hervorgebracht hat, zurückführen (siehe Kurve 4 auf S. 308).

Dieses Mal weist die Kurve ebenfalls keine bemerkenswerten Eigenschaften auf. Sie ist jedenfalls ziemlich regelmäßig, und nur gegen Ende bricht sie deutlich ein.

Um sich ein klares Urteil über den Einfluß dieser zwei Mittel auf die Verdünnungsvorgänge der NaCl-Lösungen im Magen zu bilden, müssen wir die Ergebnisse der zwei letzten Versuche mit Versuch I (dieselbe Konzentration der NaCl-Lösung, aber ohne Medikamente) zusammenstellen.

Tabelle VII.

Nr.	Erniedrigung von bis	Zeit Min.	Eingeführte Flüssigkeitsmenge ccm	In den Darm übergegangen	Die Geschwindigkeit[1]) pro Min.	Bemerkungen
1.	3,34 1,67° (1,67°)	130	455	255	2 ccm	NaCl-Lösung allein
2.	3,49 1,34° (2,15°)	80	400	160	2 ccm	NaCl-Lösung + Opium
3.	3,94 2,38° (1,56°)	90	410	150	1,6 ccm	NaCl-Lösung + Alkohol



Kurve 4.

Diese Zusammenstellung läßt uns doch schließen, daß pharmakologische Mittel, wie Opium, Alkohol nicht ohne Einfluß auf die Verdünnung salzhaltiger Lösungen im Magen bleiben. Die Anwesenheit von Alkohol beschleunigt ein wenig den Vorgang der Erniedrigung der molekulären Konzentration hypertonischer Salzlösungen im Magen; Opium tut das sehr deutlich. Namentlich:

NaCl-Lösung allein

$$\frac{1,67^0}{130'} = 0,013^0 \text{ in } 1'$$

NaCl-Lösung + Opium

$$\frac{2,15}{80} = 0,027^0 \text{ in } 1'$$

NaCl-Lösung + Alkohol

$$\frac{1,56}{90} = 0,017^0 \text{ in } 1'.$$

Opium beschleunigt also die Verdünnung hypertonischer Lösungen im Magen um das doppelte. Da wir oben angenommen haben, daß die Verdünnung von Salzlösungen im Magen hauptsächlich auf Kosten der NaCl-Resorption zustande kommt, so haben wir allen Grund zu behaupten, daß die Resorption von NaCl im Magen unter dem Einflusse von Opium (auf das Gefäßsystem?) lebhafter vor sich geht. Alkohol hat in dieser Richtung nur beschränkte Wirkung. Dafür verlangsamt der Alkohol ein wenig die Austreibung salzhaltiger

1) Vergl. Taf. V. Rubr. VII. (Anmerkung des Verfassers).

Lösungen aus dem Magen, worauf wieder Opium ohne Einfluß ist.

Diese zwei Versuche genügen selbstverständlich noch nicht, und sie bedürfen weiterer Bestätigung. Ich will nun auf diesen Umstand aufmerksam machen, daß diese Versuche zum ersten Male, so viel ich weiß, eine ungemein interessante Frage berühren, nämlich die Frage über den Einfluß pharmakologischer (medikamentöser) Mittel auf osmotische Vorgänge im Organismus. — Schon diese zwei Versuche beweisen, daß wir im stande sind, durch pharmakologische Mittel auf osmotische Vorgänge einen Einfluß auszuüben. Und obwohl diese Vorgänge als rein physikalische erscheinen, so ist es doch möglich, durch Beeinflussung des lebendigen Substrats, auf dem sie sich abspielen, sie nach dieser oder jener Richtung zu modifizieren.

Warschau, Januar 1904.

XIX.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Leipzig.

Die Formgesetze der Veratrinkurve des Froschmuskels.

Von

B. Mostinsky.

(Mit 8 Figuren im Text und Tafel V. VI.)

Die charakteristischen Formmerkmale der Veratrinkurve des Skelettmuskels bei isotonischer Einzelzuckung sind:

1. die absolute Vergrößerung der Zusammenziehung, die etwa den Graden der Verkürzung beim Tetanus entsprechen kann.

2. Die beträchtliche Verlängerung des absteigenden Kurvenastes.

3. Die Zweigipfligkeit.

4. Ist es eine merkwürdige Eigenschaft des Veratrinzustandes, daß er auf wiederholte Reizung verschwinden kann.[1])

Alle 3 Formen können sich jede für sich in weitesten graduellen Unterschieden bewegen. Die Zweigipfligkeit braucht nicht immer aufzutreten.

Die Bedeutung der Verschiedenheiten der Zuckungen, insbesondere ihre Abhängigkeit von dem Grade der Vergiftung und den Variablen des Experiments standen noch nicht zu Diskussion.

In der vorliegenden Untersuchung, die auf Anregung des Herrn Privatdozent Dr. Straub entstanden ist, habe ich versucht, die Bedingung der willkürlichen Erzeugung der einen oder anderen Kurvenform zu ermitteln und ihre genetischen Beziehungen festzustellen.

Der untersuchte Muskel war stets der Gastrocnemius des Frosches (Esculenten und Temporarien), dessen Verkürzung auf Öffnungsinduktionsschlag mit 10facher Vergrößerung isotonisch verzeichnet wurde. Belastung 50 g an der Achse. Zur Reizung diente ein Schlitten-

1) Außerdem hat G. S. Locke gefunden, daß in einem gewissen Stadium der Äthernarkose der Veratrinzustand quoad Kurvenform dem normalen Platz macht. The Journal of exp. Medicin. Vol. I. Nr. 4. 1896.

apparat mit 10000 Windungen der sekundären Spule, im primären Kreise 2,7 Volt (Cupronelemente).

I. Versuche am ausgeschnittenen Muskel.

Es wurde zunächst versucht, den Zusammenhang der Formtypen der Veratrinzuckung mit der Intensität der Vergiftung zu ergründen, also Dosierungsversuche angestellt. Zu diesem Zwecke wurde bei subkutaner Injektion variiert: die Veratrindosen und die Zeit der Einwirkungsdauer auf das ganze Tier, d. h. ich untersuchte den 10′—4 h. nach der Injektion des Giftes ausgeschnittenen Muskel auf seine Kurvenform.

Die Versuche verliefen resultatlos im angestrebten Sinne, d. h. ich bekam wohl die verschiedenen Formtypen, aber eine Gesetzmäßigkeit, die es erlaubt hätte, die eine oder die andere Form willkürlich zu erzeugen, wurde nie erreicht, ja es zeigten sich sogar regellos paradoxe Fälle, wie die gänzliche Unerregbarkeit des Präparates schon nach wenigen Reizungen, oder Zuckungen von Typus der regelmäßigen Muskelzuckungen. Ich werde darauf noch zurückzukommen haben.

Da diese Regellosigkeit höchsten Grades unmöglich in den beliebten „individuellen Verschiedenheiten“ begründet sein konnte, wurden die Versuchsbedingungen zunächst in der Weise geändert. daß am Tiere mit erhaltener Zirkulation gearbeitet wurde, wie das schon von Roßbach[1]), Overend[2]), Carvallo und Weiß[3]) geschah.

II. Versuche am Tiere mit erhaltener Zirkulation.

Gegenüber den Versuchen am ausgeschnittenen Muskel mit vorhergehender Vergiftung scheint der nunmehr gewählte Modus den Nachteil der Dosierungsunsicherheit zu haben: denn a priori könnte sich die Resorption besonders großer Mengen Veratrin über unkontrollierbar lange Zeit erstrecken, der Muskel also kontinuierlich seinen Zustand ändern. Indessen geht die Verteilung des Giftes doch so rasch vor sich, daß in kürzerer Zeit der für die gegebene Giftmenge und die Körpermaße bestimmte Gleichgewichtszustand erreicht ist und nun praktisch für die mehrere Stunden dauernden Versuche stationär bleibt[4]).

---

1) Roßbach, Pflügers Archiv. Bd. XIII. 1876.

2) Overend, dieses Archiv. Bd. XXVI. 1889.

3) Carvallo u. Weiß, C. R. soc. de biol. 21. Mai 1898.

4) Vergl. Straub, Quantitative Untersuchungen über das Eindringen von Alkaloiden in lebende Zellen. Archivio di Fisiologia 1903. Bd. I. p. 55 und Pflügers Archiv 1903. Bd. 98. S. 233.

Die Frösche wurden leicht kurarinisiert, in einen geeigneten Halter gespannt und das Kniegelenk in eine metallene Klemme gefaßt. Unter Vermeidung jeglichen Blutverlustes wurde nun die Achillessehne frei präpariert und mit dem Schreibhebel in Verbindung gebracht. Die Stromzuführung geschah durch die Knieklemme, die



Fig. 1. Verschmolzene Kurvenform, Typus II.

Ausführung durch die Achillessehne, Deformationen der Kurve durch mitgereizte andere Muskelgruppen wurden durch geeignete Fixierung des Beins vermieden.



Fig. 2. Zweigipflige Kurvenform, Typus I.

Das allgemeine Ergebnis war das, daß nunmehr regelmäßig eine Veratrinwirkung auftrat und die Präparate niemals ihre Erregbarkeit verloren. Bei gleichbleibendem Reize nahm die Höhe der Zuckung mit zunehmender Giftdosis zu, die Form der Vergiftung stärkerer Intensität ist die in der Fig. 1 dargestellte, der zweigipflige Typus ist eine Vergiftung niedrigen Grades (Fig. 2).

Nunmehr dürfte auch der oben erwähnte paradoxe Fall der rasch abnehmenden Erregbarkeit erklärlich sein. Die Erscheinung tritt nie auf, wenn Zirkulation besteht, also muß der Blutstrom die Erregbarkeit

des Veratrinmuskels unterhalten, offenbar durch Fortführung der Zersetzungsprodukte, die besonders beim tätigen Veratrinmuskel in größerer Menge entstehen, als in der Norm (Fick und Böhm[1])).

Änderungen der Kurvenform im Verlauf der Vergiftung.

Die Entstehung des Veratrinzustandes wurde in der Weise verfolgt, daß alle 30″ eine Reizung aufgezeichnet wurde. Ein Uhrwerk unterbrach dazu in gewünschten Intervallen einen automatischen Abblender. Zunächst wurde am unvergifteten Präparat der Reizwert der maximalen Zuckung ermittelt, das Präparat vergiftet und mit dieser Reizstärke dann in dem gewählten Intervalle fortdauernd gereizt.

Das Ergebnis zeigen die Figuren 1 und 2 der Tafel V. Es verstreicht eine gewisse Zeit, bis sich eine deutliche Veränderung im absteigenden Kurvenaste bemerkbar macht, zunächst scheinbar nichts anderes als eine Rückstandskontraktur (a, Fig. 1). Diese Rückstandskontraktur wächst nun nicht als solche, sondern entwickelt sich zu einer regelrechten Kontraktion, die anfangs minimal, später immer größer und größer wird (b, Fig. 1) und in einem gewissen Moment die Höhe der Hauptkontraktion erreicht (c, Fig, 1). Die zweite Kontraktion wird nun höher und höher bis zu einem Maximum (d, Fig. 1). Mit zunehmender Höhe rückt die sekundäre Kontraktion mehr und mehr am absteigenden Aste der primären in die Höhe, um schließlich ganz mit dieser zu verschmelzen. Die Höhe und Anstiegsteilheit der primären Kontraktion bleibt so lange, wie sie überhaupt sichtbar ist, ungeändert. Untersucht man in einem Zustande, wo primäre und sekundäre Kurven verschmolzen sind, bei raschem Trommelumlauf die Kurvenform, so findet man die primäre Kurve immer noch, denn sie markiert sich durch ihre größere Geschwindigkeit (siehe Fig. 3 auf folgender Seite).

Der Erfolg dieser Experimente berechtigt schon zum Schlusse, daß bei der getroffenen Anordnung jedem Vergiftungsgrade eine bestimmte Kurvenform zukommt. Ich habe indessen noch besondere Versuche angestellt, die ergaben, daß wirklich jede Kurvenform des Verlaufs der Vergiftung — Fig. 1 und 2 (Taf. V) — mit einer bestimmten Dosis Veratrin als Stationärzustand erreicht werden kann. So war die in Fig. 3a (Taf. V) mitgeteilte Kurvenform die während 3 Stunden kontrollierte Stationärform, während die weitere Vergiftung die Entwickelung bis zur verschmolzenen Kurvenform

---

1) A. Fick und R. Böhm, Verhandl. d. physikal.-medizin. Gesellschaft in Würzburg. Bd. III. 1872.

brachte (b'). Das **nächstliegende Resultat** derartiger Versuche ist das, daß der zweigipflige Typus der Kurve dem



Fig. 3. Normale und Veratrinkontraktion des Typus II bei raschem Trommelumlauf. A vom durch Ligatur **geschonten Bein. B vom vergifteten.**



Fig. 4. Änderung der Kurvenform durch die Frequenz der Reizung. Bei größerer Geschwindigkeit verzeichnete Einzelzuckungen der verschiedenen Rhythmen des Versuchs Fig. 4, Tafel V.

Stationärzustande einer Vergiftung niedrigeren Grades entspricht als der verschmolzene.

Bedeutung der Reizfrequenz.

Im Laufe der oben mitgeteilten Versuche hatte es sich herausgestellt, daß das Reizintervall nicht ohne Bedeutung für die Entwicklung des Veratrinzustandes ist, insofern als der mögliche Endzustand bei großen Intervallen rascher eintrat als bei kleinen. Es wurde infolgedessen eine systematische Untersuchung der Bedeutung des Intervalls unternommen.

Die Untersuchung des Frequenzeinflusses wurde aus naheliegenden Gründen nicht während der Entwicklung des Veratrinzustandes ausgeführt, sondern am Muskel, der seinen Stationärzustand erreicht hatte. Die Variationen der Frequenz wurden durch entsprechende Verstellung an der Baltzarschen Uhr bewerkstelligt. Die Reizstärke war konstant die der maximalen Zuckung der Norm.

Das Resultat der Versuche ist in Kürze das, daß man bei einem gegebenen Stationärzustand des Muskels durch Variation der Reizfrequenz willkürlich den einen oder den anderen Typus der Veratrinzuckung herbeiführen kann. Und zwar ist der zweigipflige Typus die Folge einer frequenteren Reizung als der, die den verschmolzenen Typus bewirkt (Fig. 7, Taf. V).

Man hat es also in der Hand, durch Ändern der Frequenz den einen Typus in den anderen übergehen zu lassen. Die Breiten, innerhalb derer diese Variationen möglich sind, sind sehr groß, wie Fig. 4, Taf. V zeigt, in der durch Änderung der Frequenz von 30″ (b) auf 15″ (c) die Verschmelzung der beiden Kontraktionen gelöst wird, durch Zurückgehen von 15″ (c) auf 10″ (d) die Sekundärzuckung tief am absteigenden Aste der primären herabsinkt und schließlich beim Sprung von 10″ (d) auf 5″ (e) nahezu normale Zuckungen erreicht werden.[1]

Die Fig. 4 illustriert das Ganze bei größerer Trommelgeschwindigkeit an demselben Muskel. Auch die Umkehrung gilt (Fig. 5, Taf. V). Im großen und ganzen herrschen also für die Veratrinmuskeln dieselben Beziehungen zwischen Kurvenhöhe und Frequenz, wie sie F. B. Hofmann[2]) für den Herzmuskel ermittelt hat: je frequenter der Rhythmus, desto niedriger die Einzelzuckungen.

Die Variabilität der Kurvenform ist eine Funktion der Vergiftungsintensität insoferne als sie bei starker Vergiftung weniger groß ist, als bei schwacher, es ist im ersteren Falle aus begreiflichen

---

1) Anmerkung bei der Korrektur: Die feineren Diffenzierungen der Einzelkurven sind in der Reproduktion verschwunden. Ihre Einzelheiten sind aus Fig. 4. pg. 314 ersichtlich.

2) F. B. Hofmann, Pflügers Archiv. Bd. LXXXIV. 1901. pg. 130.

Gründen nicht möglich, durch Frequenzsteigerung ein Rückgehen zu leichten Graden der Zweigipfligkeit zu erzwingen.

Die früheren Ausführungen sind demnach dahin zu ergänzen, daß die Form der Veratrinkurve durch die Menge des Giftes noch nicht eindeutig bestimmt ist, denn sie ist auch noch abhängig von der Reizfrequenz; mit anderen Worten: bei bestimmter Giftmenge ist der Zustand des Veratrinmuskels, der in einem bestimmten Kurventypus sich äußert, nur bei andauernder rhythmischer Reizung konstant zu halten.

Hiermit erklären sich nun wiederum paradoxe Erscheinungen (s. oben) am ausgeschnittenen Veratrinmuskel, so besonders die, daß die erste Zuckung eines Präparates anders ausfällt als die folgenden; denn diese erste Zuckung gehört nach obigem durch die lange vorhergehende Pause einem anderen Rhythmus an, als die folgenden. Ebenso finden die manchmal beobachteten normalen (s. oben) Zuckungen ihre Erklärung darin, daß die Frequenz zu rasch war, so daß der in Fig. 4 f. Taf. V repräsentierte Zustand herbeigeführt wurde.

Beim Übergang von einer Reizfrequenz zur anderen nach beiden Richtungen wird der dem neuen Rhythmus zugehörige Zustand nicht sofort, sondern erst mit allmählichen Übergängen erreicht, der Muskel unterliegt also den „Treppenbedingungen" (Fig. 6, Taf. V).

Reizstärke und Kurvenform.

Die bisherigen Versuche haben die Erkenntnis gebracht, daß für die Untersuchung der Reizbarkeit des Veratrinmuskels dieser wie das Herz in andauernder rhythmischer Tätigkeit gehalten werden muß, nur so bleibt der Zustand für die Kurvenform stationär.

Die Stärke des konstant rhythmischen Reizes wurde in den folgenden Versuchen nicht durch Verschieben der sekundären Spule des Induktionsapparates variirt, sondern durch Einschalten verschiedener Widerstände in den primären Kreis. Zu diesem Zwecke durchfloß der Strom einen Reochorddraht, von dem der Reihe nach 10, 20, 30 cm usw. eingeschaltet wurden. Zu Beginn wurde am noch unvergifteten Muskel diejenige Stellung der sekundären Spule ermittelt, bei der ohne Widerstand im primären Kreise die maximale Zuckung erfolgte, der Abstand blieb dann für den ganzen Versuch konstant. Auf diese Weise läßt sich die Reizstärke völlig harmonisch abstufen, während bei der Verschiebung der sekundären Spule im Moment des Übereinandergreifens beider Spulen ein starker Sprung der Reizstärke erfolgte.

Die Figuren 8 und 9, Taf. VI repräsentieren derartige Versuche.

Die Frequenz der rhythmischen Reizung (Fig. 8, Taf. VI) betrug 60″; sie wird so gewählt, daß mit der Maximumschwelle des normalen Präparates die Veratrinzuckung des Typus II (verschmolzene Kontraktionen) erschien. Zunächst wurden für jede Reizstärke einige rhythmische Zuckungen bei stillstehender Trommel verzeichnet, dann mit großer Umlaufgeschwindigkeit die Kurvenform kontrolliert. Es ergab sich, daß erstens im allgemeinen mit sinkender Reizstärke die Kurvenhöhe abnimmt und umgekehrt, und zweitens, daß bei der geringeren Reizstärke die Kurvenform aus dem Typus I in den Typus II (unverschmolzene Kontraktion: Zweigipfligkeit) übergeht.

Bei konstanter Frequenz hat also Abschwächung der Reizstärke denselben Effekt, wie Vergrößerung der Frequenz bei konstanter Reizstärke.[1])

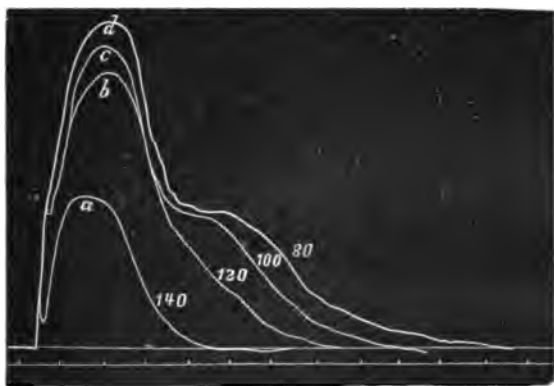


Fig. 5. Bedeutung der Reizstärke für die Kurvenform. Einzelkurven aus einer im 2 Minutenrhythmus aufgenommenen Versuchsreihe.

In Fig. 5 ist an übereinander gezeichneten Kurven übersichtlicher die Bedeutung der Reizstärke für die Kurvenform dagestellt, die Frequenz betrug 2.

Vergleicht man an einem und demselben Muskel den Pausen- und Reizstärken-Einfluß, so stellen sich übrigens doch noch Verschiedenheiten der Form heraus, die gesetzmäßig erscheinen. Sie äußern sich im weiteren Verlaufe der Kurve der bisher nicht berücksichtigt wurde. Man beachte Fig. 6 I, II, III, die von dem

1) Einige der von Overend mitgeteilten Versuche mit Variation der Reizstärke zeigen dieselbe Gesetzmäßigkeit wie die meinigen. Da Overend aber den Einfluß der Reizfrequenz, d. h. der Dauer der vorhergehenden Ruhe auf die Zuckungsform nicht bekannt war, scheint diese Gesetzmäßigkeit der Overendschen Kurven nur eine zufällige zu sein.

Versuche (Fig. 8 a, b, c, Taf. VI) entnommen sind. (I — Reizstärke 0,6 = 60 cm Reochorddraht im primären Kreise; II — 0,7, III — 0,8.

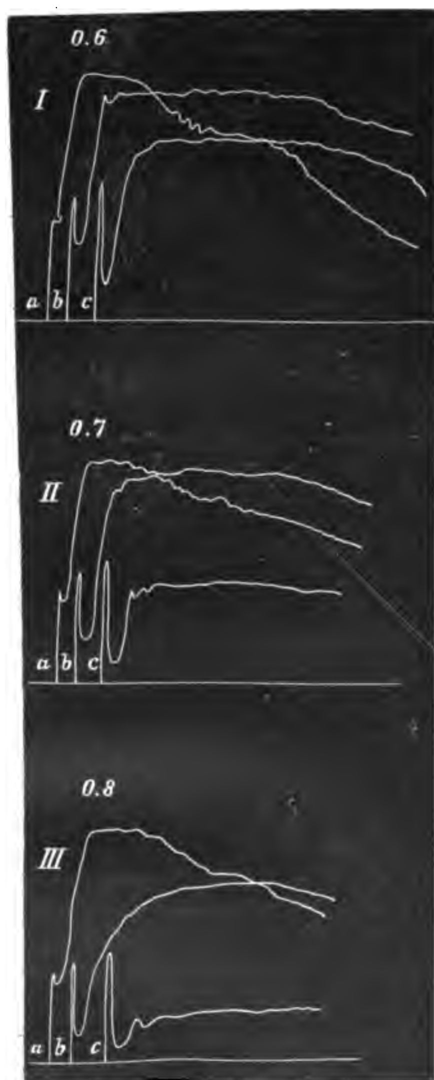


Fig. 6. Vergleich der Form der Einzelkurven bei gleicher Reizstärke, aber verschiedenen Rhythmen aus Fig. 8 a b c, Tafel VI.

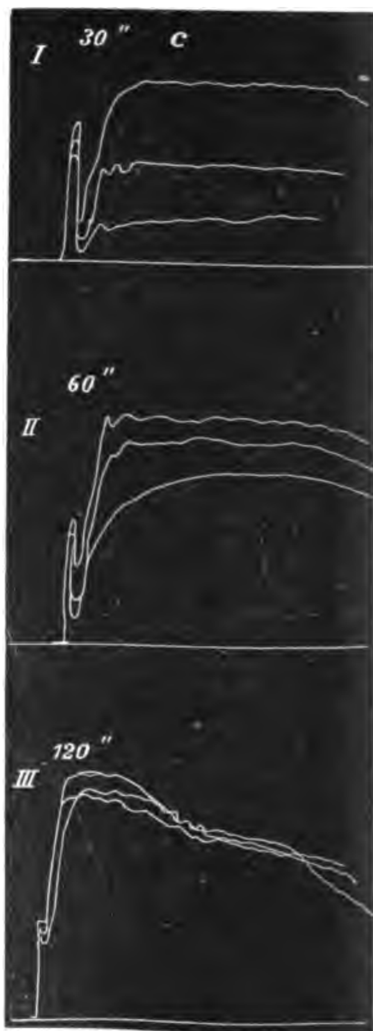


Fig. 7. Vergleich der Einzelkurven bei gleichem Rhythmus, aber verschiedener Reizstärke aus Fig. 8, a b c, Tafel VI.

a — eine Kurve bei Rhythmus 120″, b — bei Rhythmus 60″, c — bei Rhythmus 30″.) Die Kontraktionen jeder Gruppe folgen in bezug

auf Höhe und Form des Anfangsteils den aufgestellten Gesetzen (c — niedriger als b, b — niedriger als a; a — nahezu verschmolzene Kontraktionen, b — zweigipflig, c — noch mehr zweigipflig; während aber im weiteren Verlaufe der Kurve a ausgesprochen sinkt, bilden die Kurven b und c ein deutliches Plateau). Ordnet man, wie das in Fig. 7, I, II, III geschehen, die Kurven nach gleicher Frequenz, aber verschiedener Reizstärke, so zeigt sich für verschiedene Reizstärken, daß jeder Frequenz ungefähr derselbe Typus der Kurvenform (mit oder ohne Plateau) bezüglich des ferneren Verlaufes der Kurve zukommt. Dieser weitere Verlauf der Kurve ist also mehr eine Funktion der Frequenz, d. h. der Ruhepause vor der Reizung als der Reizstärke. Dementsprechend läßt sich dann allgemein sagen: je rascher die Frequenz, desto ausgesprochener die Neigung zur Plateaubildung.[1])

Die Frage nach der relativen Erregbarkeit des Veratrinmuskels, also der Änderung der Erregbarkeit gegen die Norm ist nicht einfach zu beantworten, da sie durch das Experiment nicht eindeutig entschieden wird. Die Zuckungshöhe wächst mit der Dauer der vorhergehenden Pause bei gleichem Reize; man wird also aus einer Vergrößerung der Zuckungshöhen bei gleicher Reizstärke nach der Vergiftung nicht unmittelbar auf eine Steigerung der Erregbarkeit schließen können, sondern nur auf eine Wirkung auf die Energieentfaltung oder in naheliegender Anlehnung an die Physiologie des Herzmuskels auf eine inotrope Wirkung. In diesem Sinne läßt sich dann sagen, daß das Veratrin bis zu einer gewissen maximalen Frequenz des Reizrhythmus eine positiv-inotrope Wirkung äußert. Das Gegenteil, die negativ-inotrope Wirkung, ist bei rhythmischer Reizung jedenfalls nicht vorhanden.

Die Erregbarkeit des Veratrinmuskels ist dann in weiterer Anlehnung an die Herzmuskelphysiologie durch die Größe der eben wirksamen Reizschwelle bestimmt, also eine Änderung derselben auf eine bathmotrope Wirkung zu beziehen. Mit Sicherheit kann ich angeben, daß ein negativ-bathmotroper Einfluß des Veratrins nicht vorhanden ist, es ist sogar wahrscheinlich, daß der Einfluß ein positiver

---

1) Es sei nochmals besonders darauf hingewiesen, daß alle die entwickelten Gesetzmäßigkeiten nur für die mechanische Zuckungskurve gelten. S. Garten (Pflügers Archiv 1899. Bd. 77. pg. 485) fand, daß die Kurve der negativen Schwankung des Veratrinmuskels die verschmolzene Form zeigt, während gleichzeitig die mechanische Kurve zweigipflig war. Zwischen den beiden Vorgängen bestehen offenbar große zeitliche Differenzen.

ist, denn in vielen Versuchen ergab sich eine Verschiebung der Reizschwelle des Veratrinmuskels nach unten gegen die vorher bestimmte Normalschwelle (siehe besonders Fig. 9 Taf. II). Vielleicht ist indes die Erscheinung mehrdeutig, indem die Schwellenverschiebung unter „Treppenbedingungen" d. h. unter Nachwirkung des vorhergehenden Reizeszustande gekommen sein kann. Ich muß die Frage also noch offen lassen.

Kontrolliert man bei rhythmischer Reizung und gleichmäßig abnehmender Reizstärke die Zuckungshöhe, so ergibt sich bezüglich den letzteren eine starke Disproportionalität insofern, als einmal ein starker Sprung auftritt (Fig. 8 [0,8 und 0,9] Taf. II). Die Abnahme der Zuckungshöhen im normalen Zustande ist bekanntlich proportional der Abnahme der Reizstärke. Die Kurve (Fig. 8 *n*) verläuft demnach

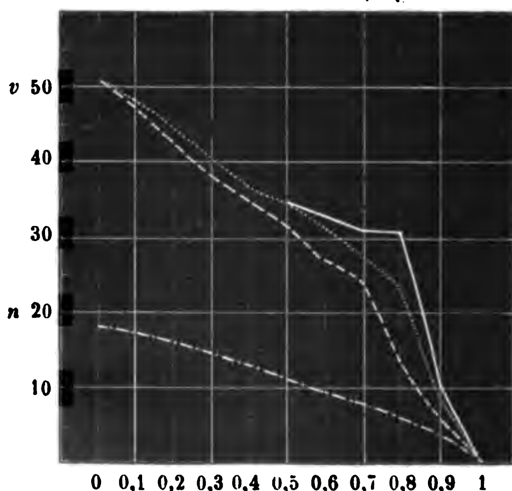


Fig. 8. *n* Kurve der Abnahme der Zuckungshöhe des normalen Muskels bei gleichmäßiger Abnahme der Reizstärke, *v* dasselbe nach der Veratrinvergiftung.

in gerader Linie, während die des Veratrinmuskels mit einem Knick, also kritisch verläuft. Dies zeigt sich besonders deutlich bei einer solchen Reizfrequenz und Vergiftungsintensität, bei der auch bei schwachen Reizwerten noch verschmolzene Kontraktionen auftreten (Vergl. Fig. 8 *n* geg. Fig. 8 *v*).

Es ist naheliegend, darin eine Annäherung[1]) an den Zustand

---

1) Fick sieht bekanntlich prinzipiell auch im Skelettmuskel einen besonderen Fall des Herzmuskels und schreibt die Eigenschaft, auf Schwellenwert maximal zu zucken, jeder Art Muskulatur zu. Nach meinen Versuchen ist auch bezüglich seiner Erregbarkeit der Veratrinmuskel eine noch größere Annäherung an den Herzmuskel. — Fick, S. 104—105, Mechanische Arbeit bei der Muskeltätigkeit (1882) schreibt: „Reizanstöße unter einer gewissen, allerdings sehr geringen Stärke wirken gar nicht merklich verkürzend auf den Muskel. Erhebt

des Herzmuskels zu sehen, bei dem bekanntlich diese Eigenschaft in so hohem Grade ausgebildet ist, daß er schon beim Schwellenwerte die höchste mögliche Zuckung ausführt. (Gesetz der maximalen Zuckung.)[1]

Kontraktur.

Die bisher beschriebenen Erscheinungen treten im Gefolge einer Vergiftung mit Veratrinmengen zwischen 0,01—0,02 mg ein. Die Dauer der Wiederausdehnung des Muskels nach der Zusammenziehung kann beträchtlich lange sein, doch wird immer die Abszisse wieder erreicht. Vergiftet man jedoch mit größeren Mengen Veratrins, so wird nach einigen Kontraktionen die Wiederausdehnung unvollständig, es tritt eine Kontraktur auf (Fig. 11, Taf. II), die sich bei folgenden Reizungen noch steigern kann. Diese Erscheinung tritt mit besonderer Plötzlichkeit dann auf, wenn man bei konstantem Rhythmus von einer geringen Reizstärke zu einer vergleichsweise beträchtlich stärkeren übergeht. Manchmal gelingt es durch abermaligen Übergang zu schwachem rhythmischen Reize die Kontraktur wieder einigermaßen zu lösen (Fig 9, Taf. II). Offenbar hängt die Entwicklung der Kontraktur von der Größe der durch den Reiz bewirkten Stoffumsetzung ab. Es sei nur daran erinnert, daß auch der normale Muskel nach dem Tetanus oftmals Kontraktur zeigt.

Von Santesson und Henze wurden Erscheinungen rhythmischer Spontantätigkeit am veratrinisierten Muskel beobachtet. In meinen Versuchen mit den schwächeren Dosen kamen niemals derartige langgestreckte Kontraktionen, wie sie Santesson be-

---

sich die Stärke des Reizes über diese Grenze, so wird die Verkürzung merklich und wächst annähernd proportional dem Zuwachs der Reizstärke. Aber schon bei einem Werte der Reizstärke, der nur sehr wenig über demjenigen liegt, welcher die erste, eben merkliche Zuckung auslöst, erreicht die Verkürzung eine Grenze, die bei weiterer Steigerung des Reizes nicht mehr überschritten und bei noch so großer Reizstärke mit der Genauigkeit einer Maschine jedesmal eingehalten wird. Den Vorgang dieser größten Verkürzung und Wiederverlängerung nennt man eine „maximale Zuckung". Man könnte hiernach das Gesetz auch so ausdrücken: Jeder Reizanstoß löst entweder eine maximale oder gar keine Zuckung aus; nur in einem sehr beschränkten Intervalle der Reizskala, das wegen seiner Kleinheit oft faktisch schwer zu treffen ist, liegen Reizstärken, die untermaximale — sozusagen unvollständige — Zuckungen auslösen".

1) Es ist interessant, daß auch für den in mancher Beziehung dem Veratrinmuskel nahestehenden Glyzerinmuskel Santesson (Skandinav. Archiv f. Physiologie 1903. Bd. XIV. S. 8 des Sep.-Abd.) das Gesetz der maximalen Zuckung bestätigt fand. Vielleicht bringen hier Untersuchungen am streng rhythmisch gereizten Präparate noch wertvolle Aufklärungen.

schrieben, zur Beobachtung. Offenbar handelt es sich in Santessons und Henzes Fällen um Vergiftungen stärkeren Grades[1]), die in der von den Forschern geübten Technik ihre Entstehungsbedingungen haben konnte. Henze tauchten den Muskel in die Veratrinlösung ein, Santesson umwickelte ihn mit einem mit Veratrin getränkten Wattebausch; nach der Erfahrung Straubs (l. c) über das Eindringen von Veratrin in Zellen seiner spezifischen Affinität ist in beiden Fällen die maximale Sättigung des Muskels mit Gift möglich.

Zusammenfassung der Resultate.

Die Untersuchung der Gesetzmäßigkeiten der Form des Veratrinmuskels am ausgeschnittenen Präparate führt zu keinen Resultaten, da dieser Muskel seinen physiologischen Zustand beständig ändert, so daß bei konstanten Außenbedingungen verschiedene Kurvenformen auftreten. Dagegen ist der im Tiere belassene Muskel zur Lösung der Aufgabe geeignet. Kontrolliert man den Vergiftungsverlauf nach subkutaner Injektion von 0,01—0,02 mg Veratrin durch fortgesetzte Reizungen, so ergibt sich, daß die endliche Form der Veratrinzuckung sich in stetigen Übergängen verfolgen läßt. Die ersten Andeutungen erscheinen als Rückstandskontraktion, die sich indessen bald zu einer selbständigen in beiden Dimensionen wachsenden gestreckt verlaufenden sekundären Kontraktion entwickelt. Die sekundäre Kontraktion wird größer und größer und rückt immer mehr am absteigenden Kurvenaste der primären Kurve empor, um schließlich ganz mit ihr zu verschmelzen. Dementsprechend hat man zwei Formtypen der Veratrinkurve zu unterscheiden: die zweigipflige und die verschmolzene. Die letztere ist die Folge einer stärkeren Vergiftung, als die erstere. — Bei gegebenem Grade der Vergiftung und gleicher Stärke des Reizes ist die Form jeder Einzelzuckung bestimmt durch die Länge der sie von vorhergehender trennenden Ruhepause. Reizt man mit dem Intervalle diese Pause rhythmisch, so bleibt die zugehörige Zuckungsform für alle Einzelzuckungen des Rhythmus konstant. Verändert man beim konstanten Rhythmus die Reizgröße, so ändert sich damit auch die Kurvenform, sie nimmt an Höhe ab und geht eventuell aus der verschmolzenen Form in die zweigipflige über. Die Höhenabnahme der Kurve ist im allgemeinen nicht proportional der Abnahme der Reizstärke, sondern erfolgt kritisch, worin eine Annäherung des Veratrinzustandes des Skelettmuskels an den Zustand des normalen Herzmuskels gesehen werden kann.

1) Es ist allerdings auch denkbar, daß die beständige rhythmische Tätigkeit derartige langgestreckte Kontraktionen von geringer Höhe irgendwie vernichtet.

Bottazzi[1]) hat bekanntlich an Stelle der durch Carvallo und Weiß' Untersuchung hinfällig gewordenen älteren Auffassung der Veratrinwirkung, die das Veratrin vorzüglich an den roten Muskelfasern wirken ließ, seine Sarkoplasma-Hypothese gesetzt. Nach ihm steigert Veratrin die prinzipiell vorhandene motorische Funktion der „plasmatischen" Komponente jeder Muskelfaser. Die Resultate meiner Untersuchung des Veratrinzustandes stimmen sehr gut zu dieser neuen Arbeitshypothese.

Bottazzi schreibt: „der veratrinisierte Muskel beantwortet jeden einzelnen Reiz zuerst mit seinem doppelt brechenden Material, und dann mit seinem Sarkoplasma, und die Antwort des letzteren ist um so kräftiger, je höher der Grad der Reizung und je frischer das Sarkoplasma ist." Ich glaube, nach meinen Ergebnissen läßt sich auch noch die nach Bottazzis Auffassung zu berücksichtigende „Frische des Sarkoplasmas", also ein außerhalb der willkürlichen Versuchsbedingungen stehender Faktor, experimentell beherrschen; denn ich habe gezeigt, daß bei erhaltener Zirkulation und Einhaltung eines optimalen, dauernden Rhythmus der Reizung stets charakteristische Veratrinzuckungen zu erhalten sind, also in Bottazzischen Sinne das Sarkoplasma stets frisch ist.

Versuchsprotokolle.

Tafel V.

Fig. 1. Versuch 10. Februar 1904. Temporaria leicht curarinisiert. Reizung mit 10 cm R. A. = Maximumschwelle. Zeit 10" (bei d 20"), x subkutane Injektion von 0,03 mg Veratrin. a deutliche Rückstandskontraktur. b Hinaufrücken der sekundären Kontraktion an dem absteigenden Aste der primären. c die sekundäre Kontraktion wird höher als die primäre. d weitere Höhezunahme.

Fig. 2. 5. Februar 1904. Temporaria, curarinisiert. Subkutane Injektion von 0,1 mg Veratrin. Maximumschwelle des normalen 9 cm, Minimum 12,5 cm. Dieselbe Anordnung, jedoch mit rascher Entwicklung des Endzustandes.

a Zuckungshöhen bei verschiedenen Rollenabständen am normalen Präparat, b außerrhythmische, vielleicht spontane Kontraktion.

Fig. 3. 17. Februar 1904. Temporaria, 39 g Gewicht, curarinisiert. Reizung mit Maximumschwelle = 10 cm R.-A.

1. Vergiftung. 0,01 mg Veratrin subkutan. Stationärzustand d. Verg. a; wird 3 Stunden konstant erhalten.

2. Vergiftung. b Vergrößerung der Kurve, endlich Stationärzustand b' (verschmolzene Kontraktionen).

Fig. 4. 15. Februar 1904. Temporaria, 26 g Gewicht. Dauer des Versuchs 8 Stunden.

---

1) Bottazzi, Archiv f. (Anat.) u. Physiol. 1901. S. 379.

I. Zuckungshöhen bei verschiedenen Reizstärken. Minimumschwelle 17 cm, Maximum 12 cm. Vergiftung mit 0,01 mg Veratrin. Reizung mit Maximum (12 cm R.-A.). Rhythmus bis zur Entwicklung des Stationärzustandes 60″.

II. a Kurven des erreichten Stationärzustandes, verschmolzener Typus (der Höcker im absteigenden Aste ist eine tertiäre Elevation, die oft beobachtet, aber nicht weiter verfolgt wurde. Fig. 4 im Text S. 314 zeigt sie bei x deutlicher).

b bei Rhythmus 30″.

c „ „ 15″ Zweigipfligkeit.

d bei Rhythmus 10″, Zweigipfligkeit, die sekundäre Kontraktion rückt tiefer am absteigenden Aste der primären herab.

e „ „ 5″. Allmählicher Übergang zur zugehörigen Form mit verzeichnet.

f „ „ 3″. Raschester möglicher Rhythmus.

Fig. 5. Derselbe Versuch wie in Fig. 2, Taf. V. Allmähliche Entwicklung der Form Typus I aus Typus II.

Fig. 6. Wie in Fig. 4, Taf. V. Allmähliches Erreichen der gesetzmäßigen Kurvenform nach vorhergehender Erschöpfung. a Gesetzmäßige Kurvenformen; x die Zuckungen werden durch frequenten Rhythmus normal (nicht verzeichnet). b Reizung in Rhythmus von a (10″) nach 17 Reizen die gesetzmäßige Form noch nicht erreicht (b′).

Fig. 7. Gesetzmäßiges Verhalten des ausgeschnittenen Veratrinmuskels. Zunahme der Höhen und Übergang aus Typus I in II bei Pausenverlängerung.

Tafel VI.

Fig. 8 a. 22. Februar 1904. Temporaria, 35 g Gewicht, curarinisiert. Maximumschwelle des normalen 12 cm R.-A. Abstufung der Reizstärke durch Variation des Rheochorddrahtwiderstandes. Vergiftet mit 0,03 mg Veratrin. Kurve nach Erreichung des Stationärzustandes bei 120″ Rhythmus. Zuckungshöhe bei Stillstehen der Trommel kontrolliert (α), dann bei raschem Trommelumlauf Verzeichnung eines Teils der Kurve unter Variation der Reizstärke (β).

8 b. Dasselbe im Rhythmus 60″.

8 c. Dasselbe im Rhythmus 30″.

Fig. 9. A. 20. Februar 1904. Temporaria, 33 g Gewicht, curarinisiert. Maximumschwelle 11 cm. Rhythmus 60″. Variation der Reizstärke durch Verschiebung des Rollenabstandes, sonst wie oben.

9 B. Beim Übergang von Reizung mit 17 cm R.-A. zu 11 cm Entstehung der Kontraktur mit Lösungstendenz bei schwächerer Reizung.

Fig. 10. Aus Versuch 2, Tafel V. Schwelle des normalen Präparats 12,5 cm, im vergifteten noch 13, 13,5, 14 cm R.-A. wirksam (Treppe?)

Fig. 11. Entwicklung einer starken Kontraktur nach wenigen Reizen. Starke Vergiftung.

Fig. 12. 10. Februar 1904. Temporaria, curarinisiert. 0,2 mg Veratrin. 6 cm R.-A. Rhythmus 10″. Hohe spontane (?) Kontraktionen bei sehr kleinen rhythmischen.

XX.

Leukocyten und Blutgerinnung.

Von
Prof. Dr. Friedrich Krüger in Tomsk.

Obgleich in den letzten zwei Jahrzehnten einige Theorien über die Gerinnung des Blutes in Vorschlag gebracht worden sind, die den weißen Blutkörperchen jegliche Beteiligung an diesem Prozesse absprechen, hält doch die Mehrzahl der Gelehrten an der Annahme Al. Schmidts fest, wonach die Leukocyten den Anstoß zur Gerinnung geben und, wenigstens unter normalen Bedingungen, zerfallen.

Aus einem Referate im „Biochem. Centralblatt" lernte ich die Arbeit der Herren Rüchel und Spitta[1]) kennen. Das Referat endet mit den Worten „Alle Beobachtungen sprechen gegen die Annahme eines erhöhten Leukocytenzerfalls bei der Gerinnung" [2]).

Nur gegen diesen Satz werde ich mich im weiteren wenden, werde also nur auf den Teil ihrer Abhandlung eingehen, der sich auf die Leukocyten im normalen Blut bezieht.

Beim Studium des Originales fielen mir vor allem zwei Momente auf:

1. daß Rüchel und Spitta die Literatur ihrer Frage nicht genügend kennen und

2. daß sie die von ihnen gewonnenen Zahlenergebnisse nicht zu handhaben verstehen.

Da ich mich nicht mit einer rein theoretischen Auseinandersetzung begnügen wollte, führte ich eine kleine Reihe von Versuchen aus, die weiterhin wiedergegeben werden.

Bevor ich aber zu denselben übergehe, will ich zunächst die soeben von mir gemachten Einwände an der Hand der Arbeit von Rüchel und Spitta selbst zu begründen versuchen, wobei ich in erster Linie auf die Literatur aufmerksam mache, ohne dabei Anspruch auf Vollständigkeit meinerseits erheben zu wollen.

1) Biochem. Zentralbl. Bd. I. 1903. S. 634.
2) Rüchel und Spitta, dieses Archiv. Bd. XLIX. 1903. S. 285.

Es heißt nämlich bei Rüchel und Spitta:

„Welche Arten von Leukocyten hauptsächlich an dieser Verminderung beteiligt sind, wurde, soviel ich sehe, nie untersucht". (l. c. pag. 286). Das ist nun ein gewaltiger Irrtum. Ich verweise nur auf die Untersuchungen von Gürber[1])[2]), Berg[3]) und Harmsen[4])[5]).

Die Beobachtungen von Gürber und von Berg beziehen sich auf Tierblut, die von Harmsen auf Menschenblut.

Gürber fand für Kaninchenblut, daß bei der Gerinnung ungefähr die Hälfte aller weißen Blutzellen zugrunde geht, wobei der Schwund hauptsächlich die polynucleären betrifft.

Berg, dessen Arbeit ich auf dem V. Livländischen Ärztetage zu referieren Gelegenheit nahm[6]), gelangte am Hunde- und Katzenblute zu einem ähnlichen Resultate; auch hier betraf der Schwund namentlich die mehrkernigen Zellen; dasselbe Ergebnis erhielt er für Pferdeblutplasma.

Harmsen's Arbeit, die am Menschenblute ausgeführt ist, nähert sich, was die Technik der Untersuchung anlangt, am meisten der Arbeit von Rüchel und Spitta, hat aber vor der letzteren den Vorzug weit größerer Genauigkeit. In ihren Resultaten stimmt sie mit den Arbeiten von Gürber und Berg überein, z. T. auch mit denen von Rüchel und Spitta.

Harmsen fand das prozentische Verhältnis der einkernigen Leukocyten zu den mehrkernigen im Blute vor dem Defibrinieren = 19 : 81, nach dem Defibrinieren = 31 : 69; den Gesamtverlust an Leukocyten fand er zu 48,1 Proz., den Verlust an mononucleären Zellen = 20,7 Proz. und an polynucleären = 60,6 Proz.

In bezug auf das Verhältnis der einkernigen Leukocyten zu den mehrkernigen stimmen die Ergebnisse Harmsen's mit denen von Rüchel und Spitta gut überein, sowohl inbetreff des normalen, wie des defibrinierten Blutes, nicht aber bezüglich des prozentischen Schwundes der farblosen Blutkörperchen infolge des Gerinnens. Während nach Harmsen 48,1 Proz. aller Leukocyten durch das

---

1) Gürber, Sitz.-Ber. d. phys.-med. Ges. zu Würzburg. 1892 (cit. nach Berg).

2) Derselbe, Biol. Zentralbl. Bd. XIII (cit. nach Berg).

3) H. Berg, Über das Verhalten der weißen Blutkörperchen bei der Gerinnung. Inaug.-Diss. Dorpat 1893.

4) W. Harmsen, Über die weißen Zellen im lebenden und defibrinierten Blute. Inaug.-Diss. Dorpat 1894.

5) Derselbe, St. Petersburger med. Wochenschr. 1894.

6) F. Krüger, ebenda. 1893.

Defibrinieren zugrunde gehen, fanden letztere bei der Zählung nach Thoma einen Verlust von nur 27. Proz. Ein so geringer Verlust steht auch im Widerspruch zu den Erfahrungen Gürber's und Berg's.

Woher nun dieser Widerspruch? Das Nächste wäre wohl, seinen Grund in der Art der Ausführung der Untersuchung zu suchen, speziell in der Art der Entnahme des Blutes.

Rüchel und Spitta schreiben hierüber folgendes: „Wir führten an einigen gesunden Menschen (Studenten) mehrere Aderlässe aus. 150—200 ccm Blut wurden in gewöhnlicher Weise aus der Vena mediana entnommen. In dem Blute zählten wir die Erythro- und Leukocyten unter strenger Einhaltung aller Vorsichtsmaßregeln und stellten nach Ehrlichscher Methode Deckglastrockenpräparate her". (l. c. pag. 286).

Wie Gürber verfuhr, kann ich nicht angeben, da mir seine Arbeiten eben nicht zur Verfügung stehen. Berg und Harmsen aber verfuhren derart, daß sie das aus dem Blutgefäß hervorströmende Blut direkt, unter Vermeidung jeglichen Zeitverlustes, in einer 1/3 proz. Essigsäure-Methylviolettlösung auffingen, und zwar im Verhältnis von 1 Teil Blut zu 9 Teilen der erwähnten Lösung.

Der Unterschied in der Blutgewinnung ist somit ein wesentlicher. Im letzteren Falle fällt die Herstellung der Zählmischung mit dem Austritte des Blutes aus dem Blutgefäße nahezu zusammen, während im ersteren Falle zwischen dem Austritte des Blutes und der Herstellung der Zählmischung eine mehr oder weniger lange und wohl nicht immer gleiche Zeit verstreicht — man bedenke, daß aus der Vene 150—200 ccm Blut aufgefangen wurden, daß dann erst Blut und zuletzt die Essigsäurelösung in die Mischpipette aufgesogen wurden.

Hält man nun, trotz der Ausrufungszeichen Rüchel's und Spitta's, an der Annahme Al. Schmidt's von dem Massenzerfall der weißen Blutkörperchen gleich bei dem Verlassen des Gefäßsystems fest, so kann ihr Resultat durchaus nicht überraschend erscheinen: in ihrem nichtdefibrinierten Blute war nämlich schon ein Teil der Leukocyten vor Herstellung der Zählmischung zugrunde gegangen, und infolgedessen mußte eben der durch das Defibrinieren nachträglich noch zustande gekommene Verlust verhältnismäßig geringer ausfallen.

Immerhin finden Rüchel und Spitta im defibrinierten Blute noch ein Leukocytendefizit von durchschnittlich 27 Proz., eine Größe, die ihnen gering vorkommt und von der sie behaupten, sie „wird noch deswegen als besonders wenig hoch anzuschlagen sein, weil in den Fibringerinnseln beträchtliche Mengen von Leukocyten enthalten

sind, deren Zahl sich freilich jeder quantitativen Bestimmung entzieht.“ (l. c. pag. 288.)

Daß im Fibringerinnsel Leukocyten enthalten sein werden, vor allem einkernige, daran zweifle ich nicht; daß jedoch ihre Zahl sehr groß sein sollte, zu dieser Annahme fehlen mir zunächst noch die nötigen Anhaltspunkte. Im Gegenteil, ein theoretisches Kalkül muß dagegen sprechen: es wäre in der Tat nicht einzusehen, warum das Fibrin einen so großen Prozentsatz der weißen Blutkörperchen einschließen sollte, während von den roten, nach den Bestimmungen Heyl's [1]), von ihm nur 1,7 Proz. aufgenommen werden.

Man stelle sich ferner vor, welches Bild ein Fibrinflöckchen unter dem Mikroskope geben müßte, wenn das ganze Leukocytendefizit des defibrinierten Blutes, oder auch nur der größte Teil desselben, unzerfallen im Fibrin enthalten wäre. Nehmen wir z. B. an, im Kubikmillimeter Blut seien 10000 Leukocyten enthalten, von denen beim Defibrinieren nur 25 Proz. schwänden; machen wir ferner die ganz unwahrscheinliche Annahme, daß das Fibrin seinem Volumen nach den zehnten Teil des Blutes ausmache, so müßten in einem Kubikmillimeter Fibrin 25000 Leukocyten enthalten sein oder, mit anderen Worten, wir müßten ungefähr dasselbe mikroskopische Bild haben, das uns die Thoma-Zeißsche Zählkammer bei der Zählung der roten Blutkörperchen in einer Verdünnung von 1 : 200 gibt, mit dem Unterschiede, daß die Leukocyten, da sie bedeutend größer sind, als die Erythrocyten, noch viel dichter bei einander stehen müßten. Zeigt aber das Fibrin tatsächlich ein derartiges mikroskopisches Bild?

Rüchel und Spitta sagen ferner: „Die Annahme, daß bei der Fibringerinnung verhältnismäßig wenig weiße Blutzellen zugrunde gehen, wird nun des weiteren noch gestützt durch die Untersuchung der verschiedenen Leukocytenarten im defibrinierten Blut. Wir dürfen jetzt die polynucleären Leukocyten als die älteren Formen der weißen Blutzellen ansehen..... Ein reichlicher Untergang von Leukocyten bei der Gerinnung sollte demnach vor allem die polynucleären Formen treffen“. (l. c. pag. 288.)

Inwiefern die Annahme, daß bei der Fibringerinnung verhältnismäßig wenig weiße Blutkörperchen zugrunde gehen, durch die Bestimmung des prozentischen Verhältnisses der verschiedenen Leukocytenarten zu einander im nicht defibrinierten und im defibrinierten Blute gestützt werden kann, ist mir nicht ganz verständlich; denn

1) N. Heyl, Zählungsresultate betreffend die farblosen und roten Blutkörperchen. Inaug.-Diss. Dorpat 1882.

dieses Verhältnis kann ungeändert bleiben bei großem Gesamtverlust und sich ändern bei geringem Gesamtverlust und umgekehrt.

Ich nehme daher an, daß Rüchel und Spitta, ausgehend von der Voraussetzung, das Fibrin bedinge einen Verlust an weißen Blutkörperchen durch Einschluß derselben, sagen wollten, der von ihnen nach Thoma-Zeiß gefundene Schwund beträfe die mono- und polynucleären Blutzellen in gleichem Maße und es müsse daher das relative Verhältnis derselben unverändert bleiben. Und dieses letztere glauben sie durch ihren Befund nach Ehrlich bestätigt zu sehen.

Das ist aber durchaus nicht der Fall. Im Gegenteil, mir scheinen ihre wenigen Beobachtungen vielmehr bis zu einem gewissen Grade die Ergebnisse von Gürber, Berg und Harmsen zu bekräftigen und mit der Voraussetzung, daß „ein reichlicher Untergang von Leukocyten bei der Gerinnung vor allem die polynucleären Formen treffen sollte“ in gutem Einklang zu stehen.

Das werde ich sogleich an der Hand der von Rüchel und Spitta in ihren Tabellen 1 und 3 niedergelegten Zahlen zu beweisen versuchen. Diese Zahlen reden eine beredte Sprache, man muß sie nur nicht als etwas Totes betrachten, sondern ihre Bedeutung erfassen und mit ihnen zu operieren verstehen.

Nehmen wir zuerst den Fall 1.

Rüchel und Spitta fanden hier den Verlust an Leukocyten durch das Defibrinieren zu 35 Proz. der im nicht defibrinierten Blute vorhandenen.

Die Bestimmung des Verhältnisses der verschiedenen Formen von Leukocyten nach Ehrlich ergab in diesem Falle folgendes:

	Lymphocyten	Polynucleäre	Eosinophile
Normales Blut	19 Proz.	77 Proz.	4 Proz.
Defibriniertes Blut	28 „	70 „	2 „
Geronnenes Blut	33 „	65 „	2 „

Sehen wir nun zu, was diese, wie Rüchel und Spitta meinen, „sehr unbedeutenden“ Unterschiede besagen.

Der Gesamtverlust an weißen Blutzellen betrug 35 Proz. d. h. von 100 ursprünglich im Blut vorhandenen Leukocyten fanden sich nach dem Defibrinieren nur 100 — 35 = 65 wieder und zwar im Verhältnis von rund 30 : 70. Auf diese 65 Blutzellen kamen somit 19,5 mononucleäre (30 : 100 = x : 65 = 19,5) und 45,5 polynucleäre (70 : 100 = x : 65 = 45,5). Vor dem Defibrinieren war das Verhältnis der einkernigen zu den mehrkernigen rund 20 : 80; durch das Defi-

brinieren verloren folglich die mononucleären 20 — 19,5 = 0,5 = 2,5 Proz., und die polynucleären 80 — 45,5 = 34,5 = 43 Proz. Man sieht aus dieser Berechnung, daß durch die Gerinnung namentlich die polynucleären Leukocyten zum Schwund gelangen.

Versucht man auch den zweiten Fall von Rüchel und Spitta, in dem der Gesamtverlust an Leukocyten 20 Proz. beträgt, in derselben Weise zu analysieren unter der Annahme eines Verhältnisses von 25 : 75 für das nicht defibrinierte Blut und von 35 : 65 für das defibrinierte, so ergibt sich, daß die absolute Zahl der mononucleären Blutzellen in letzterem um 12 Proz. größer ist, als in ersterem, — ein Umstand, der nicht gerade für die Zuverlässigkeit der von Rüchel und Spitta gewonnenen Zahlen spricht, wenn man nicht das Allerunwahrscheinlichste annehmen will, nämlich daß die polynucleären Leukocyten sich in mononucleäre umgewandelt haben.

Ohne jegliche weitere Rechnung kann man eines jedoch auch auf Grund dieses Falles wohl mit Sicherheit behaupten: es sind wiederum die polynucleären Zellen, die bei der Gerinnung in erster Linie zugrunde gehen.

Diese Ausführungen müßten wohl genügen, um den Anschauungen Rüchels und Spittas bezüglich der Inaktivität der weißen Blutkörperchen an der Gerinnung den Boden zu nehmen.

Sie zeigen, wie mir scheinen will, ferner, daß Rüchel und Spitta, trotz der geringen Zahl ihrer diesbezüglichen Untersuchungen und der mangelhaften Ausführung derselben, die Frage, die sie sich ursprünglich gestellt, nämlich „welche Arten von Leukocyten hauptsächlich an dieser Verminderung beteiligt sind“ (l. c. pag. 286), ohne es selber bemerkt zu haben, im Sinne ihrer Vorgänger Gürber, Berg und Harmsen beantwortet haben.

Irgendwelche genügenden Belege dafür, daß bei der Gerinnung des normalen Blutes ein Massenzerfall der Leukocyten nicht statthabe, sind, meiner Ansicht nach, in ihrer Arbeit nicht zu finden. Ihre theoretischen Erwägungen, die sich der Hauptsache nach auf die Schwierigkeit stützen, mit der „die Zellsubstanzen zur Lösung zu bringen sind“, haben gewiß manches für sich, können jedoch nicht als unbedingt beweisend gelten; denn warum sollte es denn nicht möglich sein, daß die Reagentien, die wir künstlich auf die Leukocyten einwirken lassen, dieselben weniger energisch beeinflussen, als innere, im Blute selbst gelegene Ursachen, wie z. B., die „spaltende Kraft des Plasma“ (Al. Schmidt).

Weiterhin möchte ich darauf hinweisen, daß zuerst Al. Schmidt

und nach ihm wohl jeder, der sich nur die Mühe gab, unter dem Mikroskope den Zerfall der weißen Blutkörperchen direkt beobachten konnte.

Nach diesen theoretischen Erwägungen gehe ich zu meinen Versuchen über; dieselben erstrecken sich auf Hunde- und Katzenblut. Einerseits stellte ich mir die Aufgabe, nochmals den Einfluß des Defibrinierens auf die Verminderung der Leukocytenzahl zu prüfen, andererseits wollte ich mich davon überzeugen, ob nicht schon in der Zeit zwischen dem Austritt des Blutes aus den Blutgefäßen und dem Eintritt der sichtbaren Gerinnung ein Schwund der weißen Blutkörperchen wahrzunehmen sei und sich meine oben ausgesprochene Vermutung, daß Rüchel und Spitta aus diesem Grunde das Leukocytendefizit nach dem Defibrinieren so gering fanden, bestätigen würde.

Die Zahl der weißen Blutkörperchen im Kubikmillimeter Blut wurde mittels der Thoma-Zeißschen Zählkammer bei zehnfacher Verdünnung des Blutes ermittelt. Als Verdünnungsflüssigkeit diente mir 1/3 Proz. Essigsäurelösung, die zum Färben der Zellkerne mit Methylviolett oder mit Methylenblau versetzt war. Daß eine Methylviolett-Essigsäurelösung, wie die angegebene, auch bei längerer Einwirkung keine Änderung in der Kernstruktur der Leukocyten hervorruft, ist bereits von Berg betont worden; dasselbe kann ich auch von der Methylenblau-Essigsäurelösung behaupten.

Es wäre, wie ich glaube, am geeignetsten gewesen, zur Lösung der von mir gestellten Fragen die Versuche an langsam gerinnendem Blute anzustellen, wie z. B. am Pferdeblute oder an Pferdeblutplasma. Leider konnte ich mir aber solches nicht beschaffen.

Meine Versuche gebe ich in der Reihenfolge wieder, in der ich sie ausgeführt habe.

Versuch I. Katze.

Obgleich dieser Versuch nicht als gelungen angesehen werden kann, insofern die absoluten Zahlen keinen Anspruch auf Genauigkeit machen können, will ich doch nicht unterlassen, ihn anzuführen — das relative Verhältnis der mononucleären Blutzellen zu den polynucleären dürfte im Verein mit den Ergebnissen der übrigen Versuche doch eine gewisse, wenngleich nur bedingte Bedeutung haben.

Meine Absicht war, eine Blutprobe möglichst unmittelbar aus dem Blutgefäß in die Verdünnungsflüssigkeit aufzunehmen, eine zweite Blutprobe vor Herstellung der Zählmischung erst eine längere Strecke außerhalb des Blutgefäßes durch eine elastische Bahn gehen zu lassen, um zu sehen, ob während dieser Zeit Leukocyten zum

Schwund gebracht werden, und endlich in einer dritten Probe die weißen Blutkörperchen im defibrinierten Blute zu bestimmen.

Um diese Zwecke zu erreichen, band ich in die freigelegte Carotis des Versuchtieres eine gabelig geteilte Glaskanüle mit kurzen Schenkeln. Den einen Schenkel der Kanüle verband ich mit einem zwei Meter langen Gummischlauch, dessen innerer Durchmesser etwa 2—2,5 mm betrug, der andere kurze Schenkel blieb unarmiert.

Durch diese gabelig geteilte Kanüle sollte das Blut gleichzeitig in der Menge von 5 ccm in zwei vorgelegte Cylinder, die je 45 ccm der Verdünnungsflüssigkeit enthielten, aufgefangen werden. Ich erwartete auf diese Weise in beiden Proben Blut von ursprünglich ganz gleicher Zusammensetzung zu erhalten, wurde jedoch in dieser Erwartung getäuscht, und zwar aus zwei Gründen: 1. ist es sehr schwer, auf die angegebene Art genau 5 ccm Blut abzumessen, und 2. stellte sich heraus, daß nach dem Abnehmen der Klemmpincette von der Carotis das Blut nur aus dem kurzen Schenkel in den Cylinder fließt, während es in den mit dem Gummischlauch versehenen Schenkel nur eine kurze Strecke weit eindringt und erst dann auszufließen beginnt, wenn der kurze Schenkel verschlossen wird. Es ist klar, daß unter solchen Umständen die beiden Blutportionen nicht von ursprünglich gleicher Zusammensetzung zu sein brauchen und es wohl auch in der Regel nicht sein werden. Ein direkter Vergleich der gewonnenen Zählungsergebnisse ist somit ausgeschlossen.

In diesem Versuche sind zur Bestimmung der Zahl der Blutkörperchen je 1200 Felder der Thoma-Zeißschen Zählkammer durchgezählt worden. Das Ergebnis ist, in runden Zahlen ausgedrückt, folgendes.

1. Blut, direkt aus der Carotis aufgefangen (durch den kurzen Schenkel der Kanüle). Die Zahlen beziehen sich hier, wie in allen übrigen Versuchen auf einen Kubikmillimeter Blut.

a) Einkernige Leukocyten	3100
b) Polymorph- und mehrkernige Leukocyten	6000
Im ganzen	9100.

Auf 100 weiße Blutkörperchen kommen somit 35,4 einkernige und 64,6 mehrkernige.

2. Blut, durch den Gummischlauch aufgefangen.

a) Einkernige Leukocyten	4600
b) Polymorph- und mehrkernige Leukocyten	5300
Im ganzen	9900.

Auf 100 weiße Blutkörperchen kommen 46,5 einkernige und 53,5 mehrkernige.

3. Defibriniertes Blut.

a) Einkernige Leukocyten	3400
b) Polymorph- und mehrkernige Leukocyten	1900
Im ganzen	5300.

Auf 100 weiße Blutkörperchen kommen 64,1 einkernige und 53,5 mehrkernige.

Wie schon erwähnt, können die Zahlen dieses Versuches nur bis zu einem gewissen Grade und nur zum Teil miteinander verglichen werden. Daher will ich nur den prozentischen Verlust, wie er sich aus einem Vergleiche der sub 2. und 3. angeführten Blutproben ergibt, angeben, weil mir diese Berechnung noch die meiste Berechtigung zu verdienen scheint. Nach einer solchen Berechnung stellt sich heraus, daß durch das Defibrinieren im ganzen 46,5 Proz. der weißen Blutzellen zum Schwund gebracht sind, und zwar 64,1 Proz. der mehrkernigen und nur 26,1 Proz. der einkernigen.

Versuch II. Hund (6 Wochen alt).

Die Erfahrungen, die ich beim ersten Versuch gewonnen, waren zu wenig einladend, um sich noch fernerhin der angeführten Art der Blutentnahme zu bedienen. Ich entschloß mich daher in diesem Versuche, wie in den folgenden, auf einmal eine größere Portion Blut (etwa 8—10 ccm) aus der Carotis in ein Gläschen aufzufangen und davon die nötigen Mengen zu entnehmen. Jedesmal wurden drei Proben hergestellt: 1. gleich nach der Entnahme des Blutes (vom Moment des Austrittes des Blutes aus dem Blutgefäße bis zur Fertigstellung der Probe vergingen 15—20 Sekunden), 2. 1,0—2,0 Min. nach der Herstellung der ersten Probe, also ca. 1,5—2,5 Min. nach dem Austritte des Blutes aus dem Blutgefäße, und 3. nach dem Defibrinieren des Blutes.

Immer genau ein ccm Blut wurde zu 9 ccm schon vorher in Probiergläschen abgemessener Verdünnungsflüssigkeit getan. Hier, wie in den übrigen Versuchen, wurden 1600 Felder durchgezählt.

Die Zählungsresultate dieses Versuches sind folgende:

1. Blut gleich nach der Entnahme.

a) Einkernige Leukocyten	2900
b) Polymorph- und mehrkernige Leukocyten	4100
Im ganzen	7000.

Auf 100 weiße Blutkörperchen kommen 41,4 einkernige und 58,6 mehrkernige.

2. Blut, 1,5—2,0 Min. nach der Entnahme.

a) Einkernige Leukocyten	2800
b) Polymorph- und mehrkernige Leukocyten	3000
Im ganzen	5800.

Auf 100 weiße Blutkörperchen kommen 48,7 einkernige und 51,3 mehrkernige.

3. Blut nach dem Defibrinieren.

a) Einkernige Leukocyten	2300
b) Polymorph- und mehrkernige Leukocyten	1900
Im ganzen	4200.

Auf 100 weiße Blutkörperchen kommen 54,8 einkernige und 45,2 mehrkernige.

Der prozentische Verlust verteilt sich wie folgt:

Das Blut verlor im Laufe der ersten 1,5—2,0 Min. nach dem Verlassen des Blutgefäßes im ganzen 17,1 Proz. seiner Leukocyten und zwar nur 2,6 Proz. der einkernigen, während von den mehrkernigen 27,7 Proz. zerfallen sind.

Durch das Defibrinieren hat sich die Zahl der weißen Blutkörperchen im ganzen um 40 Proz. vermindert, die der einkernigen um 20,7 Proz. und die der mehrkernigen um 53,7 Proz.

Versuch III. Hund.

Das Ergebnis dieses Versuches zeigen folgende Zahlen.

1. Blut gleich nach der Entnahme.

a) Einkernige Leukocyten	2600
b) Polymorph- und mehrkernige Leukocyten	7300
Im ganzen	9900.

Auf 100 weiße Blutkörperchen kommen 26,3 einkernige und 73,7 mehrkernige.

2. Blut, ca. eine Minute nach der Entnahme.

a) Einkernige Leukocyten	2600
b) Polymorph- und mehrkernige Leukocyten	6300
Im ganzen	8900.

Auf 100 weiße Blutkörperchen kommen 29,2 einkernige und 70,8 mehrkernige.

3. Blut nach dem Defibrinieren.

a) Einkernige Leukocyten	1800
b) Polymorph- und mehrkernige Leukocyten	3100
Im ganzen	4900.

Auf 100 weiße Blutkörperchen kommen 36,7 einkernige und 63,3 mehrkernige.

Die Berechnung des prozentischen Verlustes ergibt folgendes:

Der Gesamtverlust des Blutes an Leukocyten in einer Minute nach der Entnahme beträgt 10,1 Proz. und kommt ausschließlich auf die mehrkernigen, sodaß speziell ihr prozentischer Verlust 13,7 Proz. ausmacht.

Der Gesamtverlust an weißen Blutzellen durch das Defibrinieren ist = 50,5 Proz.; die Zahl der mehrkernigen ist um 59,2 Proz. vermindert, die der einkernigen um 33,3 Proz.

Versuch IV. Kater.

1. Blut gleich nach der Entnahme.

a) Einkernige Leukocyten	6700
b) Polymorph- und mehrkernige Leukocyten	9900
Im ganzen	16600.

Auf 100 weiße Blutkörperchen kommen 40,4 einkernige und 59,6 mehrkernige.

2. Blut, 2 Min. nach der Entahme.

a) Einkernige Leukocyten	6800
b) Polymorph- und mehrkernige Leukocyten	8800
Im ganzen	15600.

Auf 100 weiße Blutkörperchen kommen 43,6 einkernige und 56,4 mehrkernige.

3. Blut nach dem Defibrinieren.

a) Einkernige Leukocyten	6100
b) Polymorph- und mehrkernige Leukocyten	5200
Im ganzen	11300.

Auf 100 weiße Blutkörperchen kommen 54,0 einkernige und 46,0 mehrkernige.

Hier die Berechnung des prozentischen Verlustes.

In zwei Minuten, vor Eintritt der sichtbaren Gerinnung, verlor das Blut 6 Proz. aller seiner Leukocyten und zwar nur mehrkernige oder 11,1 Proz. derselben. Die Zahl der einkernigen ist etwas größer gefunden, als im Blute gleich nach der Entnahme und zwar um 1,5 Proz. — eine Größe, die innerhalb der Fehlergrenzen der Zählmethode liegt.

Durch das Defibrinieren hat das Blut einen Verlust von 31,9 Proz. aller seiner weißen Blutzellen erlitten; von den mehrkernigen sind 47,5 Proz. zugrunde gegangen, von den einkernigen aber nur 8,9 Proz.

Versuch V. Kater.

1. Blut gleich nach der Entnahme.

a) Einkernige Leukocyten	5100
b) Polymorph- und mehrkernige Leukocyten	8100
Im ganzen	13200.

Auf 100 weiße Blutkörperchen kommen 38,6 einkernige und 61,4 mehrkernige.

2. Blut, 2 Min. nach der Entnahme.

a) Einkernige Leukocyten	5000
b) Polymorph- und mehrkernige Leukocyten	7000
Im ganzen	12000.

Auf 100 weiße Blutkörperchen kommen 41,7 einkernige und 58,3 mehrkernige.

3. Blut nach dem Defibrinieren.

a) Einkernige Leukocyten	4800
b) Polymorph- und mehrkernige Leukocyten	3900
Im ganzen	8700.

Auf 100 weiße Blutkörperchen kommen 55,2 einkernige und 44,8 mehrkernige.

Der Gesamtverlust an Leukocyten in den ersten zwei Minuten nach dem Verlassen des Körpers beträgt in diesem Falle 9,1 Proz. und zwar für die mehrkernigen 13,6 Proz. und für die einkernigen 2 Proz. (innerhalb der Fehlergrenzen).

Durch das Defibrinieren sind aus dem Blute im ganzen 34,1 Proz. der ursprünglich in ihm enthalten gewesenen Blutzellen nicht wiederzufinden und zwar 51,9 Proz. der mehrkernigen und nur 5,9 Proz. der einkernigen.

Der besseren Übersicht wegen stelle ich meine Versuchsergebnisse in folgenden zwei Tabellen zusammen, in die ich auch die entsprechenden von Berg gefundenen Zahlen aufnehme. Tabelle A gibt die direkt gewonnenen, Tabelle B die aus diesen berechneten Werte wieder. Weitere Erläuterungen sind wohl nicht nötig.

Ein Blick auf die angeführten Tabellen genügt, um uns darüber zu belehren, daß bei dem Gerinnungsprozesse ein ganz beträchtlicher Teil der Leukocyten aus dem Blute verschwindet. Dieser Schwund kann aber unmöglich durch mechanischen Einschluß der weißen Blutkörperchen im Fibrin bedingt sein — dazu ist er, ganz abgesehen von anderen theoretischen Erwägungen, viel zu groß: es müssen also Leukocyten bei der Gerinnung wirklich zugrunde gehen, zerfallen, sich auflösen. Zu gunsten einer solchen Auffassung spricht auch der Umstand, daß die Zahl der weißen Blutkörperchen im Blute sich

schon in der Zeit zwischen dem Austritte desselben aus der Arterie und dem ersten Auftreten der Fibrinausscheidung deutlich vermindert. **Es geht somit ein Zerfall der Leukocyten den sichtbaren Gerinnungserscheinungen voraus** — eine Tatsache, die an sich auf eine offenbare Beteiligung der weißen Blutzellen am Prozesse der Gerinnung deutet.

Tabelle A.

Objekt	Gesamtzahl der Leukocyten in 1 ccm			Zahl d. mehrkernigen Leukocyten in 1 ccm			Zahl d. einkernigen Leukocyten in 1 ccm		
	Gleich	Nach 2 Min.	Defibrin.	Gleich	Nach 2 Min.	Defibrin.	Gleich	Nach 2 Min.	Defibrin.
Katze . . .	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Kater . . .	16600	15600	11300	9900	8800	5200	6700	6800	6100
Kater . . .	13200	12000	8700	8100	7000	4800	5100	5000	3900
Katze* . . .	8577	—	6270	6400	—	3960	2477	—	2370
Hund . . .	7000	5800	4200	4100	3000	1900	2900	2800	2300
Hund . . .	9900	8900	4900	7300	6300	3100	2600	2600	1800
Hund* . . .	8478	—	4133	7022	—	2667	1566	—	1468
Hund* . . .	15822	—	9244	12355	—	6044	3466	—	3200
Hund* . . .	6844	—	2533	4844	—	889	2000	—	1644

Die mit einem * versehenen Reihen sind der Arbeit von Berg entnommen

Tabelle B.

Objekt	Prozent. Verlust an Leukocyten						Auf 100 Leukocyten kommen einkernige		
	überhaupt		mehrkernige		einkernige				
	Nach 2 Min.	Defibrin.	Nach 2 Min.	Defibrin.	Nach 2 Min.	Defibrin.	Gleich	Nach 2 Min.	Defibrin.
Katze . . .	—	—	—	—	—	—	35,4	46,5	64,1
Kater . . .	6,0	31,9	11,1	47,5	+ 1,5	8,9	40,4	43,6	54,0
Kater . . .	9,1	34,1	13,6	51,9	2,0	5,9	38,6	41,7	55,2
Katze* . . .	—	27,0	—	35,1	—	7,2	29,4	—	34,4
Hund . . .	17,1	40,0	27,7	53,7	2,6	20,7	41,4	48,7	53,7
Hund . . .	10,1	50,5	13,7	59,2	0	33,3	26,3	29,2	36,7
Hund* . . .	—	41,6	—	51,1	—	7,7	22,2	—	34,5
Hund* . . .	—	51,9	—	62,1	—	5,7	18,2	—	35,7
Hund* . . .	—	63,0	—	81,7	—	17,8	29,4	—	66,7

Die mit einem * versehenen Reihen sind der Arbeit Berg's entnommen.

Der Zerfall der Leukocyten vor Eintritt der Fibrinausscheidung bestätigt auch die Richtigkeit der von mir eingangs ausgesprochenen Vermutung, daß es wohl diesem Umstande zuzuschreiben sei, warum Rüchel und Spitta den durch das Defibrinieren verursachten Leukocytenverlust so viel geringer fanden, als Harmsen, dessen Versuche sich ja auch, wie die von Rüchel und Spitta, auf das Menschenblut beziehen.

Was speziell die Beteiligung einerseits der einkernigen, andererseits der polymorph- und mehrkernigen Leukocyten an dem Gerinnungsprozesse betrifft, so sehen wir nach meinen Versuchen die Angaben von Gürber, Berg und Harmsen voll und ganz bestätigt, und es erweist sich die auch von Rüchel und Spitta ursprünglich gemachte Voraussetzung als richtig: es sind in erster Linie und hauptsächlich die mehr- und polymorphkernigen Blutzellen, die bei der Gerinnung dem Zerfall anheimfallen.

Dieses ergibt sich sowohl bei dem Vergleich der Zahlen für das Blut, das eben dem Körper entnommen, und für das defibrinierte Blut, als auch, und vielleicht mit noch größerer Deutlichkeit, aus einem Vergleiche der Werte, die für das Blut gleich nach der Entnahme und etwa zwei Minuten später gewonnen sind. In meinen vier Versuchen schwankt der in zwei Minuten nach dem Austritte des Blutes aus dem Blutgefäße zustande gekommene Gesamtverlust an weißen Blutkörperchen zwischen 6 Proz. und 17,5 Proz. Dabei kommt der Verlust entschieden nur auf Rechnung der mehr- und polymorphkernigen Zellen; denn die Schwankungen der beiden Blutproben im Gehalte an einkernigen Leukocyten fallen nach der positiven, wie nach der negativen Seite aus und bewegen sich innerhalb der der Zählmethode anhaftenden Fehlergrenzen.

Bevor ich schließe, sei es mir erlaubt, noch einige Worte inbetreff der Frage nach dem mechanischen Einschluß weißer Blutkörperchen durch das bei der Gerinnung gebildete Fibrin zu sagen.

Nach all dem Mitgeteilten ist nicht daran zu zweifeln, daß weiße Blutkörperchen, aktiv teilnehmend an der Gerinnung des Blutes, zerfallen. Doch damit ist durchaus noch nicht bewiesen, daß das Fibrin gar keine Leukocyten einschließt. Im Gegenteil, im Fibrin werden immer weiße Blutkörperchen enthalten sein, jedoch in nur verhältnismäßig geringer Zahl. Zudem wird man annehmen müssen, daß es der Hauptsache nach die jüngeren, widerstandsfähigeren und daher weniger leicht zerfallenden mononucleären Leukocyten sein werden, die der deletären Wirkung des Plasmas entgehen und dann vom Fibrin mechanisch mitgerissen werden. Diese Anschauung finden wir schon bei Berg ausgesprochen. Er sagt: „Es liegt in der Tat nicht der geringste Grund vor zu der Voraussetzung, das Fibrin schlösse mit besonderer Vorliebe die polynucleären farblosen Elemente in sich ein und ließe die mononucleären beiseite. Wohl aber ließe sich an die Möglichkeit denken, daß, da im Faserstoff das Vorhandensein einer nur geringen Zahl farbloser Zellen nachgewiesen ist, in denselben die bei der Gerinnung resi-

stenteren einkernigen farblosen Gebilde zu suchen wären, wodurch dann der Verlust an einkernigen Blutzellen in Wirklichkeit ein geringerer würde". (l. c. pag. 28).

Die Richtigkeit oder Unrichtigkeit solcher Annahme müßte sich durch die mikroskopische Untersuchung eines geeigneten Präparates entscheiden lassen.

Mein verehrter Kollege Prof. A. E. v. Smirnoff hatte die Liebenswürdigkeit, mir ein derartiges Präparat herzustellen, wofür ich ihm auch an dieser Stelle meinen Dank ausspreche.

Das Präparat ist auf folgende Weise angefertigt worden:

Ein kleines Tröpfchen Blut wurde schnell zwischen zwei Deckgläschen in möglichst dünner Schicht ausgebreitet und dann sofort in eine feuchte Kammer gebracht und der spontanen Gerinnung überlassen. In der feuchten Kammer verblieb das Präparat 24 Stunden, wurde sodann zur Lösung der roten Blutkörperchen möglichst kurze Zeit mit 0,25 Proz. Essigsäurelösung behandelt, zur Entfernung der Essigsäure vorsichtig mit Wasser nachgespült, mit Hämatoxylin — Erythrosin gefärbt und in Damarlack eingeschlossen.

In dem auf diese Weise hergestellten Präparate waren gar keine mehrkernigen Leukocyten und nur ganz vereinzelte und schon stark veränderte polymorphkernige zu finden; hin und wieder ließen sich Kernreste derselben entdecken, die gleichsam den Ausgangs- und Mittelpunkt einer größeren Ansammlung von Fibrinfäden bildeten.

Was die einkernigen Leukocyten anlangt, so sind bei etwa 350 facher Vergrößerung (Reichert, Obj. 6, Ok. 4.) im Gesichtsfelde durchschnittlich 8—12 derselben zu sehen; sie zeigen jedoch nicht mehr ihre normale Struktur. Sie erscheinen gequollen, das Protoplasma ist nicht scharf kontouriert, mehr oder weniger verschwommen und macht den Eindruck, als ob es direkt in die Fibrinfäden übergehe.

Wie ersichtlich, stimmt auch das mikroskopische Bild des Fibrins durchaus nicht mit der Annahme von Rüchel und Spitta überein; denn wenn das Fibrin alle durch das Defibrinieren aus dem Blute geschwundenen Leukocyten nur mechanisch eingeschlossen in sich bergen sollte, würde man wahrscheinlich vor lauter Leukocyten das Fibrin selbst kaum sehen können.

Auch die mikroskopische Untersuchung des Faserstoffes spricht somit zu gunsten der Annahme, daß die farblosen Blutkörperchen in enger Beziehung zur Faserstoffbildung stehen und bei der Gerinnung des Blutes zerfallen.

Nachtrag zu vorstehender Mitteilung.

Nachdem vorstehende Mitteilung bereits an die Redaktion abgesandt war, gelangte mir die Arbeit von Bayon (Leukocyten und Blutgerinnung, Zeitschr. f. Biol., Bd. 45, pag. 104) in die Hände, in der auch die Ansicht ausgesprochen ist, daß zwischen dem Schwinden der weißen Blutkörperchen und der Blutgerinnung kein kausaler Zusammenhang bestehe und daß das Verschwinden der Leukocyten durch das Defibrinieren im Kaninchen- und Pferdeblut nur darauf beruhe, daß sie sich besonders leicht an das Fibrin anhängen; im Menschenblut soll ein Schwund der Leukocyten durch das Defibrinieren nicht zustande kommen.

Ohne mich auf eine eingehende Kritik der Arbeit von Bayon einlassen zu wollen, möchte ich nur darauf aufmerksam machen, daß seine Resultate am Menschenblute direkt denen von Harmsen widersprechen. Bayon findet gar keine Änderung in der Zahl der Leukocyten durch das Defibrinieren, Harmsen dagegen eine sehr bedeutende — es schwinden durch das Defibrinieren im ganzen durchschnittlich 48,1 Proz., und zwar 60,6 Proz. polynucleäre und 20,7 Proz. mononucleäre. Die Arbeit Harmsens scheint Bayon entgangen zu sein.

Was das Kaninchenblut anlangt, so stehen die Ergebnisse von Bayon im Widerspruch zu den Resultaten der exakten Untersuchungen Löwit's. Bayon findet im normalen Kaninchenblut, in Übereinstimmung mit seinem Lehrer Gürber, auf ein polynucleäres Blutkörperchen 3—4 mononucleäre, Löwit aber genau das umgekehrte Verhältnis. Bayon gibt für diesen Widerspruch weder eine Erklärung, noch erwähnt er derselben überhaupt. Und doch sind ihm die Untersuchungen Löwits nicht unbekannt.

XXI.

Arbeiten aus dem pharmakologischen Institut der deutschen Universität in Prag. II. Reihe.

Über eine Alkylsynthese nach Thioharnstoffaufnahme.

Von

Julius Pohl.

Die Zahl der bisher bekannt gewordenen Alkylsynthesen, die in tierischen Organismen ablaufen, ist gering. Genauer verfolgt ist die Bildung von Pyridylammoniumhydroxyd $C_5H_5N . CH_3OH$ nach Pyridindarreichung (His[1]), die Tellurmethylbildung (Hofmeister[2]), und die Alkylierung des Thymotin-Piperidids (Hildebrandt[3]).

Im Nachfolgenden seien einige Versuche über eine weitere Alkylsynthese, die nach Aufnahne von Thioharnstoff $\left[CS(NH_2)_2\right.$ oder $\left.NH . C . <^{NH_2}_{SH.}\right]$ eintritt, mitgeteilt.

Angeregt durch die Analogien, die in den chemischen Eigenschaften zwischen Selen und Tellur einerseits, dem Schwefel andererseits bestehen, sowie in Erinnerung der von Nencki[4]) nachgewiesenen Methylmercaptanausscheidung nach Spargelgenuß, war Hofmeister[5]) bemüht, Schwefel und Schwefelverbindungen auf eine Alkylsynthese zu prüfen. Allein „weder nach Fütterung von feinverteiltem Schwefel, noch nach subkutaner oder intravenöser Beibringung desselben oder Natriumthiosulfats oder sehr verdünnten Schwefelnatriums war bei Hunden oder Kaninchen an der Atemluft oder dem Harn Auftreten von Methylmercaptan oder Methylsulfid nachweisbar." Seither hat A. Heffter[6]) allerdings nachgewiesen, daß fein verteilter Schwefel, intravenös injiziert, zur Schwefelwasserstoffexhalation führt.

---

1) Dieses Archiv. Bd. XXII (1887).
2) Ebenda. Bd. XXXIII (1894).
3) Ebenda. Bd. XLIV (1900).
4) Ebenda. Bd. XXVIII (S. 206). 1891.
5) l. c. p. 205.
6) Ebenda Bd. LI. S. (175) 1904.

Bei Gelegenheit von Versuchen, die Herr Prof. Kapp[1]) über Ausscheidung von im Blut zirkulierenden Stoffen in den Darm uraemischer Tiere in meinem Laboratorium anstellte, fand sich überraschenderweise im Thioharnstoff ein schwefelhaltiger Körper, der die gesuchte Synthese einging.

I.

Reicht man unseren gewöhnlichen Versuchstieren (Hunden, Katzen, Kaninchen) per os, subkutan oder intravenös eine genügende Menge von Thioharnstoff (z. B. 1—2 g), so nimmt das Exhalat allmählich einen eigentümlich rettig- oder lauchartigen Geruch an, der stunden-, ja tagelang andauert.

Thioharnstoff ist schon vielfach auf sein physiologisch chemisches Verhalten hin untersucht worden, z. B. von Lange[2]) unter O. Nasse's Leitung, aber niemals ist unser Symptom beobachtet worden. Gerade dieser Umstand bewog mich, auf die analytische Reinheit des bekanntlich durch Erhitzen von Rhodanammonium gewonnenen Präparats besonderes Gewicht zu legen. Ich habe nun mit käuflichem Thioharnstoff direkt, wie mit mehrmals umkristallisiertem, analytisch tadellosem, aus den verschiedensten Quellen bezogenem Thioharnstoff ohne Ausnahme stets dieselbe Wirkung beobachtet.

Rhodanammonium selbst ist ganz wirkungslos, nicht minder schwefligsaures Natron.

Der größte Teil des gegebenen Thioharnstoffs geht unverändert in den Harn über, der kleinste geht die Synthese ein.

Bei derartig rettigähnlichen riechenden Körpern denkt man wohl zuerst an Mercaptane, Alkylsulfide, weniger an Senföle, die einen mehr stechenden, zu Tränen reizenden Geruch besitzen.

Ich ließ die Exspirationsluft tracheotomierter, durch Ventile atmender Tiere durch verschiedene Vorlagen streichen und konnte auf diese Weise folgendes feststellen:

1. 40 Proz. Natriumhydroxyd, verdünnte Säuren, verdünnte Schwermetalllösungen, unter anderen Quecksilbercyanid, binden den Geruchskörper nicht.

2. konzentrierte Schwefelsäure, gesättigte Sublimatlösung binden den Körper vollständig, um ihn nach Verdünnen frei werden zu lassen.

---

1) Veröffentlicht in den Verhandlungen der deutschen Gesellschaft für Gynäkologie 1901.

2) K. Lange, „Über das Verhalten der Schwefelharnstoffe im tierischen Körper". Dissert. Rostock 1892.

3. Die Lösung des Geruchskörpers in konzentrierter Schwefelsäure gibt mit Jodjodkalium einen intensiv braun-gelben, amorphen Niederschlag.

Die angeführten Reaktionen, die auch J. Abel[1]) bei Untersuchung des im Hundeharn nach Erwärmen mit Kalkmilch entstehenden Körpers, sowie Bauer[2]) bei Beurteilung der Produkte der Keratinspaltung im geschlossenen Rohr verwendet haben, sprechen eindeutig für die Gegenwart eines Alkylsulfids im Exhalat.

Daß Mercaptan auszuschließen ist, wie schon aus dem Nichteintritt der Reaktionen sub 1 folgt, findet noch darin seine Stütze, daß intermediär gebildetes Mercaptan durch den Harn ausgeschieden wird, während der Harn aller meiner Versuchstiere jeglichen abnormen Geruchskörper vermissen ließ. Die Gegenwart von organisch gebundenem Schwefel im Exhalat wurde dadurch nachgewiesen, daß das in einem großen Gasometer aufgefangene Exhalat in langsamem Strom durch ein glühendes Rohr geleitet wurde, worauf in vorgelegter reiner Natronlauge Sulfat nachweisbar war. Bindet man den Geruchskörper an konzentrierter Schwefelsäure, verdünnt dann mit verdünnter Schwefelsäure, destilliert, läßt das Destillat durch Natriumcarbonat streichen und fängt es in einer leicht erwärmten Permanganatlösung auf, so ist ebenfalls Sulfat erweisbar; desgleichen wenn das Destillat (nach Waschen mit Carbonat) in konzentriertem Sublimat aufgefangen und oxydiert wird.

Welches Sulfid vorliegt, ist bei den geringen Mengen desselben nicht mit Sicherheit anzugeben, doch scheint mir nach einem Vergleich des Geruchs von käuflichem Methyl- und Äthylsulfid mit unserem Körper das letztere am wahrscheinlichsten.

II.

Im Gegensatz zu allen bisher als alkylbindend erkannten Körpern ist Thioharnstoff völlig ungiftig; ich hoffte daher bei Verwendung desselben Näheres über Umfang und Lokalisation der Alkylsynthese zu erfahren.

Die Sulfidexhalation dauert je nach der Menge des dargereichten Thioharnstoffs stunden- bis tagelang an. Nach Absinken tritt sie auf weitere Injektion von Neuem auf. Gar oft habe ich mit wenigen Grammen Thioharnstoff durch subkutane Injektion des ausgeschiedenen Harns die abgeklungene Exhalation wieder in Gang

1) Zeitschr. f. physiol. Chemie. 20. S. 253. 1895.

2) Ebenda. 35. S. 344. 1902.

gebracht. Von einer leichten Erschöpfbarkeit des Alkylbestandes resp. der intermediär erfolgenden Alkylabspaltung kann nicht die Rede sein.

Eine quantitative Vorstellung über die gebildete Sulfidmenge ermöglicht folgendes Verfahren:

Die Exspirationsluft des tracheotomierten Tieres tritt nach Passieren einer Chlorcalciumvorlage in konzentrierte Schwefelsäure (15—20 ccm); die letztere wird nach einigen Stunden immer wieder durch ein frisches Quantum ersetzt. Die gesamten Schwefelsäurevolumina werden dann in einen 1/4 Liter fassenden Kolben gebracht, der durch einen mit drei Bohrungen versehenen Stöpsel dicht geschlossen ist. Die eine Bohrung trägt ein in die Säure tauchendes längeres Rohr, das im Winkel mit einem luftgefüllten Gasometer verbunden ist, die zweite Bohrung ein Rohr zur Verbindung mit dem Destillationsapparat, die dritte einen kleinen Scheidetrichter. Derselbe wird mit verdünnter Schwefelsäure gefüllt. Das Destillationsrohr ist durch Vorstoß mit einer carbonathaltigen Vorlage, die wieder mit einer wenige Chlorcalciumstücke enthaltenden Flasche verbunden ist. Den Beschluß macht eine schmale, aber lange (15—20 cm) Eprouvette, die die konzentrierte Sublimatlösung (3—5 ccm) enthält. Man läßt nun ganz allmählich, Tropfen für Tropfen, die verdünnte Schwefelsäure in die konzentrierte fließen, reguliert vom Gasometer aus die durch das ganze System gehende Luftmenge, hält ferner später durch eine kleine Flamme die konzentrierte Schwefelsäure warm und kann auf diese Weise durch stundenlanges vorsichtiges Durchleiten das sulfatfreie trockene Sulfid an Sublimat binden. In der Sublimatlösung wurde dann unter Benützung von etwas Ferrum reductum als Katalysator nach Zusatz des fünffachen Volumens reinsten Wasserstoffsuperoxyds nach 24 stündigem Stehenlassen in einem 30—40° temperierten Raum das Sulfid oxydiert und das entstandene Sulfat durch Wägung bestimmt. Später titrierte ich die das Sulfid enthaltende Sublimatlösung in der Wärme mit 1/100 N. Kaliumpermanganatlösung unter der Annahme, daß in saurer Lösung das Sulfid hierbei in Sulfon übergeht $[(C_2H_5)_2S + O_2 = (C_2H_5)_2 SO_2]$. Es bedeutet der Verbrauch eines Kubikzentimeters einer solchen Lösung die Gegenwart von 0,00022 g Sulfid. Nach beiden Verfahren, die ja gewiß mit Verlusten verbunden sind, findet man in der 24 stündigen Ausatmungsluft nun nicht mehr als höchstens 3—4 Milligramm Sulfid.

Bedenkt man, daß unser Empfindungsvermögen für riechende Substanzen ein außerordentlich scharfes ist[1]), so ist die Klein-

1) Jodoform wird nach Berthelot (Jahresbericht für Physiologie 1901. S. 124, noch in einer Verdünnung 10^{-11} wahrgenommen.

heit der beobachteten Werte verständlich. Auch Henze[1]) dessen Angaben über einen Geruchskörper der Spongie Suberites domuncola für Bildung von Äthylsulfid aus einer noch unbekannten Vorstufe sprechen, macht auf den Gegensatz von Intensität des Geruchs zur Quantität des vorhandenen Stoffes aufmerksam.[2])

Gleichzeitige Darreichung von Aceton oder Methylalkohol neben Thioharnstoff nimmt auf die Menge des ausgeatmeten Sulfids keinen Einfluß.

Käuflicher Dimethylthioharnstoff, sowie Thiosinamin, subkutan gegeben, lassen mächtig Sulfid entstehen, hingegen vermißte ich dasselbe nach Darreichung von 1 g Sulfocarbanilid $CS<^{NH.C_6H_5.}_{NH.C_6H_5.}$ per os in Form einer Suspension; (die starke Schwefelbleireaktion des Harns belehrt, daß das in Wasser unlösliche Präparat trotzdem vom Magen-Darm aus in größtem Umfang resorbiert worden ist.)

Über die Lokalisation der alkylabspaltenden Gruppen ließ sich folgendes feststellen.

Zusatz von Thioharnstoff zu frischem defibrinierten Blut oder irgend einem zerkleinerten, überlebenden Organ führt niemals zur Sulfidbildung. Injiziert man hingegen Thioharnstoff intravenös, verblutet das Tier im Moment deutlich wahrnehmbarer oder kräftig im Gang befindlicher Sulfidausscheidung, zerkleinert schnell die Organe, so bemerkt man vorerst an keinem derselben den spezifischen Geruch (das Blut natürlich ausgenommen); bringt man sodann die einzelnen Organbreie in kleinen Glasbüchsen nach Zusatz von wenig 2prozentiger Fluornatriumlösung in einen auf 30—40° temperierten Luftraum, so wird allmählich und konstant nur im Muskelgewebe der Sulfidgeruch wahrnehmbar. Welche chemische Gruppe des Muskelgewebes alkylliefernd wirkt, wäre noch aufzuklären.

Zum Schlusse sei noch erwähnt, daß die Exstirpation beider Nieren die Alkylsynthese nicht hemmt.

---

1) Zeitschr. f. physiol. Chemie. 41 (1904). S. 122.

2) Herr Doc. Dr. Straub sprach sich bei Gelegenheit einer Demonstration in Leipzig für die Identität des von mir und Henze beobachteten Körpers aus.

XXII.

Aus dem pharmakologischen Institut zu Heidelberg.

Die Bedeutung der Gewebe als Wasserdepots.

Von

W. Engels.

Einleitung.

Es ist eine bekannte Tatsache, daß der Mensch durch Trinken seinem Organismus bedeutende Mengen von Wasser zuführen kann, ohne daß eine längere Zeit andauernde Verdünnung des Blutes zustande käme, während auf dem Harnwege zunächst nur ein gewisser Bruchteil der im Überschusse aufgenommenen Flüssigkeit ausgeschieden wird. Andrerseits kann er bei angestrengter körperlicher Arbeit oder hohen Außentemperaturen zum Zwecke der Abkühlung sehr erhebliche Quantitäten von Wasser durch die Schweißsekretion verlieren, ohne daß eine merkliche Eindickung des Blutes nachzuweisen wäre.

Hieraus läßt sich mit Recht folgern, daß dem Körper Sammelstellen zur Verfügung stehen müssen, welche ihn befähigen, überschüssiges Wasser aufzuspeichern, um es nötigenfalls schadlos wieder abgeben zu können.

Es liegen eine Reihe von Untersuchungen vor, die den experimentellen Beweis für diese Behauptung liefern, sowohl betreffs der Abgabe von Körperwasser, sowie der Ansammlung von Wasserüberschuß.

So haben Falk und Scheffer[1]) durch Versuche an Hunden, die sie bis zur Verweigerung der Nahrungsaufnahme dursten ließen, nachgewiesen, daß der prozentische Wassergehalt der verschiedenen Organe nach Entziehung des Wassers mehr oder weniger abnimmt.

1) Falk und Scheffer, Untersuchungen über den Wassergehalt der Organe durstender und nicht durstender Hunde. Archiv f. physiol. Heilk. 13. 1854.

Nothwang[1]) stellte sehr sorgfältig ausgeführte Experimente an Dursttauben an. Er verfütterte ihnen zwangsweise trockene Erbsen, um möglichst zu verhüten, daß im Organismus infolge des Hungerns durch Einschmelzung von Organsubstanz Wasser frei würde. Nach erfolgtem Dursttode der Tiere fand er bei der Sektion, daß sich die Muskeln auffallend braunrot, mattglänzend und trocken darstellten, im übrigen aber sehr gut erhalten waren. Die anderen Organe zeigten im allgemeinen keine makroskopischen Veränderungen. Er bestimmte den Wasserverlust der Muskulatur für sich und dann den der ganzen übrigen Organmasse und erhielt beiderseits eine Abnahme des Wassers von rund 6 Proz.

Dagegen ergaben Straubs[2]) Experimente an Dursthunden, daß die Muskeln einen Wasserverlust von ca. 20 Proz. erlitten hatten. Er bemerkt hierzu, daß es erstaunlich sei, „daß der Wassergehalt des Muskels ohne nennenswerte pathologische Erscheinungen derartige Schwankungen aufweisen kann."

Daß dem Organismus Wassermengen zu Gebote stehen, mit deren Hilfe er fremdartige Substanzen aus dem Blutwege und aus den Geweben eliminieren kann, ergeben u. a. die Arbeiten von v. Brasol[3]), Klikowicz[4]), Moritz[5]), Münzer[6]) und Magnus[7]).

v. Brasol fand bei intravenöser Einspritzung von Traubenzucker bereits nach zwei Minuten eine bedeutende Verdünnung des Blutes durch Wasserzufluß aus den Geweben. Nach Verlauf von zwei Stunden, d. h. nach Entfernung des überschüssigen Zuckers aus der Blutbahn — teils durch die Nieren, teils in die Gewebe — war der Wassergehalt wieder vollkommen ausgeglichen.

Klikowicz, Münzer und Magnus erhielten bei intravenöser Zufuhr von Salzen eine in ähnlicher Weise rasch eintretende Wasserzunahme des Blutes aus den Geweben. Der normale Wassergehalt des Blutes stellte sich nach dem Übertritt der abnormen Salzmengen

1) Nothwang, Die Folgen der Wasserentziehung. Inaug.-Diss. Marburg 1891.

2) Straub, Über den Einfluß der Wasserentziehung auf den Stoffwechsel und Kreislauf. Zeitschr. f. Biologie. 38. S. 537. 1899.

3) v. Brasol, Wie entledigt sich das Blut von einem Überschuß an Traubenzucker? Archiv f. [Anat. und] Physiol. S. 210. 1884.

4) Klikowicz, Die Regelung der Salzmengen des Blutes. Archiv f. Anat. und Physiol. S. 518. 1886.

5) Moritz, Einige Beobachtungen bei Injektion von konzentr. Kochsalzlösung in die Bauchhöhle von Tieren. D. Arch. f. klin. Med. 41. S. 395. 1887.

6) Münzer, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 41. S. 74. 1898.

7) Magnus, Über die Veränderung der Blutzusammensetzung nach Kochsalzinfusion und ihre Beziehung zur Diurese. Ebenda. 44. S. 68. 1900.

in die Gewebe schnell wieder ein. Es wurden jedoch dem Körper durch eine kräftig einsetzende Diurese, welche die Entfernung eines Teiles des überschüssigen Salzes bewirkte, nicht unbeträchtliche Mengen von Wasser entzogen, die also aus den Geweben stammten.

Moritz sah nach intraperitonealer Einverleibung von 25 Proz. NaCl-Lösung den Wassergehalt der Muskeln um 0,8—3,6 Proz., den der Haut einmal um 0,6 Proz. herabgehen.

Im Gegensatz hierzu erbrachten Cohnheim und Lichtheim[1]) Dastre und Loye[2]), Magnus[3]) u. a. den Beweis für die Fähigkeit der Gewebe, Wasser anzusammeln. Die französischen Forscher führten Kaninchen und Hunden physiologische Kochsalzlösung intravenös zu und kamen zu dem Ergebnisse, daß ein gewisser Teil der infundierten Flüssigkeit im Körper der Tiere zurückgehalten und erst nach geraumer Zeit wieder allmählich aus dem Organismus entfernt werde. Als Hauptdepots des überschüssigen Wassers bezeichneten sie die Körperhöhlen, vor allem die Peritonealhöhle, und dann die Leber. Dabei schrieben sie letzterer die Aufgabe zu, eine beträchtliche Steigerung des arteriellen Druckes während der Zufuhr der immerhin recht ansehnlichen Wassermengen zu verhindern.

Cohnheim und Lichtheim hatten schon früher experimentell Hydrämie erzeugt und Ödembildung und vermehrte Lymphproduktion in den Organen der Bauchhöhle und den Kopf- und Halsdrüsen gefunden.

Als Hauptergebnis dieser und seiner eignen Untersuchung resümiert Magnus, „daß das Blut mit großer Energie seine Zusammensetzung konstant zu erhalten bestrebt ist, während in den Geweben ein Depot zur Verfügung steht, in welchem Überschüsse abgelagert und aus welchem Fehlbeträge gedeckt werden können“.

Von besonderer Wichtigkeit für die uns hier interessierende Frage ist es aber, daß in den Experimenten von Magnus eine Versuchsanordnung gegeben ist, bei der am Schlusse der Versuche das Blut seine alte Zusammensetzung nahezu wieder erlangt hat, während noch beträchtliche Wassermengen in den Geweben deponiert sind. Ich habe es daher auf Veranlassung von Herrn Prof. Magnus unternommen, auf diesem Wege die Frage zu untersuchen, welche Gewebe des

1) Cohnheim und Lichtheim, Über Hydrämie und hydrämisches Ödem. Virchows Archiv. 49. S. 106. 1877 und ges. Abhandl. S. 556.

2) Dastre et Loye, Le Lavage du sang. Archives de Physiol. norm. et pathol. T. II. p. 93. 1888 und Nouvelles recherches sur l'injection de l'eau salée dans les vaisseaux. Arch. de Physiolog. norm. et path. 1889 p. 253.

3) a. a. O.

Körpers vorzugsweise als Wasserdepots fungieren und in welchem Grade sie sich quantitativ an der Wasseraufnahme beteiligen.

Es frägt sich dabei vor allem, ist die Fähigkeit, Wasser anzusammeln und abzugeben, auf alle Gewebsarten gleichmäßig verteilt? Bevor wir uns an die Lösung dieser Frage machen, ist es notwendig, darzutun, wie sich das Gesamtkörperwasser überhaupt in den einzelnen Organen verteilt. Für den menschlichen Körper liegen Wassergehaltsbestimmungen vor von E. Bischoff[1]), A. W. Volkmann[2]) u. a. Volkmann bestimmte 65,7 Proz. des Körpergewichts als Wasser. Die 40694,4 g Wasser, die er im männlichen Körper vom mittleren Gewichte von 61,67 kg fand, verteilen sich folgendermaßen in den Organen:

Skelett	5082,0
Muskeln	20659,8
Gehirn	1096,8
Fettgewebe	932,4
Lunge	936,2
Leber	1140,0
Milz	141,7
Darmkanal	1296,0
Nieren	252,9
Haut	2689,4
Blut	1898,4
Körperrest	4467,8
Summe	40694,4.

Aus dieser Tabelle ergibt sich folgende prozentische Verteilung des Gesamtwassers auf die einzelnen Organe:

Muskeln	50,8 Proz.
Skelett	12,5 »
Haut	6,6 »
Blut	4,7 »
Darm	3,2 »
Leber	2,8 »
Hirn	2,7 »
Lunge	2,4 »
Fett	2,3 »
Nieren	0,6 »
Milz	0,4 »
Körperrest	11,0 »
Summe	100,0 Proz.

1) Bischoff, Einige Gewichts- und Trockenbestimmungen der Organe des menschlichen Körpers. Zeitschr. f. rationelle Medizin. III. Reihe. Bd. XX.

2) Volkmann, Untersuchungen über das Mengenverhältnis des Wassers und die Grundstoffe des menschlichen Körpers. Arbeiten aus der physiolog. Anstalt zu Leipzig. 1874.

Wir finden also in den etwas über 40 Proz. des Körpergewichts betragenden Muskeln die Hälfte alles Körperwassers. An zweiter Stelle käme nach Volkmanns Berechnung das Skelett. Er nimmt an, daß das Skelett im Mittel 50 Proz. Wasser enthält. Demgegenüber hat Voit[1]) festgestellt, daß der Wassergehalt des Knochengerüstes Erwachsener niedriger ist. Fassen wir Muskeln und Haut zusammen, so kommen auf dieselben 57,4 Proz. des Körperwassers, während auf die Organe der Bauchhöhle und auf die Lungen, d. h. auf die Eingeweide im ganzen 9,4 Proz. und auf alle übrigen Organe zusammengenommen 33,2 Proz. entfallen.

Aus dieser Zusammenstellung läßt sich wohl mit Recht der Schluß ziehen, daß, wenn es überhaupt Organe gibt, die inbezug auf Wasseraufspeicherung vor allen anderen prädominieren, dies der Hauptsache nach die Muskeln sein müssen. Der geringe Prozentsatz des Körperwassers, der auf die drüsigen Organe fällt, läßt wohl von vornherein folgern, daß sie für Ablagerung von großen Mengen überschüssigen Wassers kaum in Betracht kommen können. Um dies auf experimentellem Wege zu entscheiden, wählten wir den der intravenösen Infusion von verdünnter Kochsalzlösung. Unter den üblichen Versuchstieren schienen uns, da Versuche an Pferden als an schwitzenden Tieren aus äußeren Gründen unmöglich waren, die Hunde die geeignetsten zu sein, da sie wenigstens eine ähnliche Wärmeregulation besitzen, wie der Mensch, dessen Wassergehalt der Gewebe (nach den Volkmannschen Untersuchungen) wir unsern Betrachtungen zugrunde gelegt haben. Es spielt ja auch bei ihnen die Wasserverdunstung zum Zwecke der Abkühlung in der Hitze die größte Rolle, wenn sie auch hauptsächlich nicht durch Schweißsekretion auf der Haut, sondern durch die Lunge und auf der Zunge zustande kommt. Somit konnten wir annehmen, daß die Hunde inbezug auf Ansammlung von Wasser mit dem Menschen wenigstens einigermaßen übereinstimmende Verhältnisse darbieten würden.

Methodik.

a) Normalbestimmungen.

Da es leider nicht möglich ist, an ein und demselben Tiere den Wassergehalt aller Organe vor und nach Wasserzufuhr zu bestimmen, so mußten wir den umständlicheren Weg der Reihenversuche wählen, um zunächst in einer Anzahl gleich vorbehandelter Tiere den normalen Wassergehalt der Organe, dann in einer zweiten Reihe dessen Veränderung durch Wasserzufuhr festzustellen.

---

1) Voit, Handbuch der Physiologie. 6I. S. 346.

Zu den Normalversuchen dienten 6 Hunde im Gewicht von 6,2 bis 17,5 kg, welche 4 Tage lang gehungert und gedurstet hatten, um einen möglichst gleichmäßigen Wassergehalt der Organe zu erzielen. Zur Narkose erhielten die Tiere 6 mg Morphium pro kg subkutan. Hierauf wurden sie tunlichst vollständig verblutet, um zu vermeiden, daß der Wassergehalt der Organe in übermäßiger Weise von dem darin befindlichen Blute beeinflußt würde. Bei der Annahme, daß beim Hunde das Blut 7 Proz. des Körpergewichts beträgt, gewannen wir durch die Verblutung von 60 Proz. bis 90 Proz. der Gesamtmenge. Für die Trockenbestimmungen entnahmen wir Stückchen folgender Organe: 1. Haut, 2. Darm, 3. Leber, 4. Niere, 5. Uterus (in 2 Fällen), 6. Muskel, 7. Lunge, 8. Rippe, 9. Hirn, 10. Blut. Dabei bestrebten wir uns, jedesmal womöglich dieselben Organteile zu verwenden. So wählten wir stets von der Haut eine vorher durch Rasieren von den Haaren befreite Stelle unter dem Sternum. Von den Muskeln benutzten wir regelmäßig ein Stück aus dem Quadriceps, wobei alles Fettgewebe sorgfältig weggeschnitten wurde, vom Gehirn annähernd dieselbe Großhirnregion, vom Darm ein Dünndarmstück ohne Inhalt und nach Loslösung vom Mesenterium, und vom Skelett ein Stück einer knöckernen Rippe, von welchem das Periost vollständig entfernt war. Zur Blutbestimmung dienten die aus der Carotis bei der Verblutung zuerst auffließenden 5—10 ccm. Die Organe wurden gewogen und verblieben dann 48 Stunden im Trockenschrank bei 108—110° C. Nach der ersten Rückstandwägung kamen sie wieder für 24 Stunden in den Trockenschrank zur Kontrolle, ob das Gewicht annähernd konstant bliebe. Die Hautstücke wurden schließlich noch durch mehrfache Lagen Fließpapier im Trockenschrank von dem ausgeschmolzenen Fett befreit und dann nochmals gewogen.

b. Wasserversuche.

Zu den Wasserversuchen benutzten wir 7 Hunde im Gewichte von 4,8 kg bis 8,5 kg. Die Vorbehandlung war genau die nämliche, wie bei den Kontrollversuchen. Vor Beginn des Einlaufs legten wir in Morphin-Narkose die Vena jugularis, die Carotis und die Trachea frei und führten die Tracheotomie aus. Hieraus wurden aus der Carotis ca. 5 ccm Blut zur Trocken- und zur Hämoglobinbestimmung nach Miescher-Veillon[1]) entnommen. Sodann wurden die Ureteren freigelegt und Glaskanülen in dieselben eingeführt. Aus diesen floß der Harn während der ganzen Dauer der Versuche in eine vorgelegte Schale, die zur Einschränkung der Verdunstung mit einer Glasplatte bedeckt war. Der sezernierte Harn wurde genau gemessen. Zu den intravenösen Infusionen verwandten wir 0,6 proz., nur im letzten Versuche 0,9 proz. Kochsalzlösung. Die körperwarme Lösung floß aus einer Bürette in die Vena jugularis ein, und zwar mit einer mittleren Geschwindigkeit von 3 ccm pro Minute und kg. Der Einlauf dauerte eine Stunde. Nach Beendigung desselben blieb das Tier genau drei Stunden liegen, wobei es zur Verhütung von Abkühlung mit wollenen Tüchern bedeckt

1) Veillon, Der Fleischl-Miescher'sche Hämometer und die Prüfung seiner Leistungsfähigkeit. Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XXXIX. S. 385. 1897.

wurde. Zugleich wurde der Harn gesammelt. Die letzten 10 Minuten vor Tötung des Tieres wurde die ausfließende Harnmenge für sich allein gemessen, zur Vergewisserung, daß die ungefähr eine Viertelstunde nach Beginn der Infusion eingetretene Diurese im wesentlichen wieder abgeklungen war. Dies war stets angenähert der Fall. Hierauf führten wir in die Carotis eine neue Kanüle ein und entnahmen wiederum ca. 5 ccm Blut zur zweiten Trocken- und Hämoglobinbestimmung. Darnach wurde das Tier durch Verblutung getötet und für die Wassergehaltsbestimmungen, genau nach denselben Prinzipien wie bei den Normalversuchen, Stückchen derselben Organe exzidiert. Von dem gewonnenen Gesamtblute machten wir noch eine dritte Hämoglobinbestimmung, um feststellen zu können, wieviel Wasser während des Verblutungsaktes noch aus den Geweben in die Blutbahn übergegangen war. Schließlich wurde noch die Flüssigkeit gemessen, welche sich etwa in der Peritonealhöhle und dem Magen befand. Die Pleurahöhlen waren konstant leer. Die Trockenbestimmungen erfolgten genau nach dem Muster der Kontrollversuche.

Berechnung.

Der Prozentgehalt der einzelnen Organe an Wasser wurde in beiden Versuchsreihen nach bekannter Weise aus den Organrückständen berechnet. Aus den vor und nach der Wasserzufuhr ausgeführten Hämoglobinbestimmungen nach der Miescher-Veillonschen Methode wurde die Wasserzunahme des Blutes festgestellt.

Der Berechnung des absoluten Gewichts der einzelnen Organe legten wir folgende Werte (nach Ranke[2]) und Custor[3]) zugrunde.

Haut	16,11	Proz.
Darm	8,18	„
Leber	3,60	„
Niere	0,85	„
Uterus	0,30	„
Muskeln	42,84	„
Lunge	2,36	„
Skelett	17,39	„
Hirn	1,37	„
Blut	7,00	„

Der normale absolute Wassergehalt der Organe wurde, wie üblich, aus den Mittelwerten der Organrückstände der Normalversuche berechnet. Ebenso der absolute Wassergehalt nach Wasserzufuhr aus den Rückständen bei den Infusionsversuchen. Aus der Differenz ergab sich die absolute Wasserzunahme der einzelnen Organe. Diese Berechnungen wurden für jedes einzelne Versuchstier, sowie auch für das „Mitteltier“ ausgeführt. Hieran schloß sich die Feststellung, wieviel

1) Joh. Ranke, Tetanus. Bd. II. 2. Heft. Die Blutverteilung und der Tätigkeitswechsel der Organe.

2) Custor, Über die relative Größe des Darmkanals und der hauptsächlichsten Körpersysteme beim Menschen und bei Wirbeltieren. Archiv f. Anat. u. Physiol. S. 478. 1873.

von dem in den Organen gefundenen Einlaufswasser prozentisch auf jedes Organ kam, und schließlich, um wieviel Prozent die betreffenden Organe an Wasser zugenommen hatten.

Resultate.

I. Die Ergebnisse der Normalversuche werden durch folgende Tabelle, die uns den prozentischen Wassergehalt der einzelnen Organe gibt, veranschaulicht:

	Blut	Haut	Darm	Leber	Niere	Uterus	Muskel	Lunge	Rippe	Hirn
I	77,33	63,00	77,93	70,34	78,74	—	71,25	78,76	31,66	76,33
II	78,22	65,07	78,23	71,63	77,22	—	75,06	78,43	34,94	74,95
III	77,91	61,90	77,77	70,54	78,25	—	73,13	78,99	31,94	75,03
IV	79,54	70,71	77,91	68,85	—	77,69	72,25	79,00	45,23	72,83
V	77,77	66,72	78,55	72,35	77,09	—	75,36	80,20	27,36	74,70
VI	77,14	55,78	76,94	71,02	—	80,04	74,11	78,52	35,55	77,60
H_2O im Mittel.	77,98	63,86	77,89	70,79	77,82	78,86	73,53	78,98	34,45	76,25
Trockensubstanz i. Mittel	22,02	36,14	22,11	29,21	22,18	21,14	26,47	21,02	65,55	23,75

Wenn wir die Organe nach der Größe der Prozentzahlen ordnen, kommen wir zu folgender Reihenfolge:

1. Lunge 78,98
   (Uterus) . . . . (78,86)
2. Blut 77,98
3. Darm 77,89
4. Niere 77,82
5. Hirn 76,25
6. Muskeln 73,53
7. Leber 70,79
8. Haut 63,86
9. Skelett 34,45

Den Uteruswert müssen wir wohl außer Betracht lassen, da er nur aus zwei Bestimmungen resultiert. Die Muskulatur steht also, was den prozentischen Wassergehalt betrifft, durchaus nicht an erster Stelle. Das größte drüsige Organ, die Leber, zeigt einen noch geringeren Wert, trotz des bedeutenden Blutgehaltes in vivo. Die Prozentzahlen für das Skelett schwanken zwischen 27,36 und 45,23. Die Volkmannschen Untersuchungen ergaben für das Skelett ebenfalls sehr große Schwankungen, nämlich von 22—69 Proz. Volkmann erklärte den Wassergehalt der Knochen für abhängig von der Struktur derselben und von der Fettleibigkeit des Individuums. Wir nehmen mit Voit an, daß das Skelett junger Individuen verhältnismäßig viel Wasser, während das Alter nur recht wenig aufweist.

Man vergleiche hiermit die Untersuchungen E. Voits, welcher im Skelett des jungen Hundes 63,4 Proz. Wasser, in dem des ausgewachsenen hingegen nur 26,5 Proz. fand.

Wie sich nun die Reihenfolge der Gewebe darstellt, wenn wir aus obigen Werten den absoluten Wassergehalt derselben berechnen, kann man aus folgenden Zahlen ersehen, die wir für einen Hund von 6,6 kg Gewicht[1]) berechnet haben:

	Prozent des Körpergewichts	Gewicht der Organe in g	Normaler Wassergehalt in g
Haut . . .	16,11	1062	678
Darm . . .	8,18	540	421
Leber . . .	3,60	237	168
Niere . . .	0,85	56	44
Uterus . . .	0,30	20	16
Muskeln . .	42,84	2825	2077
Lunge . . .	2,36	156	123
Skelett . . .	17,39	1147	395
Hirn . . .	1,37	90	69
Blut . . .	7,00	462	360
Summe . .		6595	4351

Der Wassergehalt des Tieres beträgt hiernach 65,98 Proz. des Gesamtkörpergewichts, ein Wert, der sehr gut übereinstimmt mit dem von Volkmann für den menschlichen Körper gefundenen von 65,7 Proz. Das Gesamtwasser verteilt sich also in nachstehender Reihenfolge und Prozentverhältnis auf die Organe:

	Wassergehalt in g	Wasserverteilung in Prozent
Muskel . .	2077 g	47,74 Proz.
Haut . . .	678 g	11,58 „
Darm . . .	421 g	9,68 „
Skelett . .	395 g	9,08 „
Blut . . .	360 g	8,27 „
Leber . . .	168 g	3,86 „
Lungen . .	123 g	2,83 „
Hirn . . .	69 g	1,59 „
Nieren . . .	44 g	1,01 „
Uterus . . .	16 g	0,37 „

Demnach fallen auf die:

42,82 Proz. des Körpers ausmachenden Muskeln: **47,74** Proz. Körperwasser

16,11 Proz. des Körpers ausmachende Haut: **11,58** Proz. Körperwasser

41,05 Proz. des Körpers ausmachenden Körperrest: **40,68** Proz. Körperwasser.

1) Dem mittleren Gewicht unserer 7 Hunde, die zu den Wasserversuchen dienten.

Aus diesen Zahlen ergibt sich also deutlich, daß in der Muskulatur sich ein sehr beträchtlicher Teil des Körperwassers befindet, wie wir ja auch schon aus den Volkmannschen Resultaten gesehen haben.

II.

Daß unsere sieben Wassertiere sich vor den Einläufen in bezug auf den Wassergehalt ihrer Organe ähnlich verhielten, wie die Normaltiere, läßt sich wohl mit Recht aus dem Wassergehalt des Blutes schließen.

Bei den Normalversuchen war er im Mittel: 77,98 Proz.

Bei den Wasserversuchen war er im Mittel: 77,91 Proz.

Also fast genau derselbe!

Die Wasserzufuhr bei unseren Versuchen war wie folgt:

I.	1200 g
II.	1500 g
III.	1200 g
IV.	1000 g
V.	1200 g
VI.	900 g
VII.	1116 g
Im Mittel	1159 g.

Ausgeschieden wurden hiervon:

	als Harn g	im Magen g	im Peritoneum g	durch die Lungen
I	232	0	0	
II	282	70	0	
III	147	0	5	
IV	298	30	4	10 g [1])
V	347	100	10	
VI	220	30	0	
VII	565 [2])	45	0	
Im Mittel	299	40	3	10

Im ganzen betragen demnach die Ausscheidungen durchschnittlich 352 g. Daraus ergibt sich, daß vom Einlaufe im Tierkörper noch:

$$\begin{array}{r} 1159 \text{ g} \\ -\ 352 \text{ g} \\ \hline 807 \text{ g} \end{array}$$

im Mittel vorhanden waren.

1) Nach freundlicher Mitteilung von Herrn Prof. Zuntz in Berlin für einen Hund von 6,6 kg bei Zimmertemperatur und mittlerer Luftfeuchtigkeit berechnet

2) Starke Diurese, weil anstatt 0,6 Proz. Kochsalzlösung 0,9 Proz. verwendet wurde.

Wieviel Wasser hiervon sich in der Blutbahn befand und bei der Verblutung in dieselbe aus den Geweben zurückströmte, ergibt sich aus nachstehender Tabelle, welche uns die Hämoglobinbestimmungen zeigt:

Hämoglobingehalt von

	Blut I	Blut II	Blut III
I	16,60	16,50	15,85
II	18,74	18,66	17,76
III	23,71	23,39	(22,40)
IV	14,35	14,21	12,95
V	14,35	13,45	12,91
VI [1])	—	—	—
VII	19,81	18,93	18,93
Im Mittel	17,93	17,52	16,80

Aus diesen Zahlen ergab sich, daß im Blute am Schluß der Versuche von dem eingeführten Wasser noch 11 g im Mittel vorhanden waren, wozu sich während der Verblutung des Tieres noch 20 g gestellten. Folglich mußten sich in den Geweben noch:

$$\begin{array}{r} 807 \text{ g} \\ -\ 31 \text{ g} \\ \hline 776 \text{ g} \end{array}$$

Infusionswasser befinden. Über den Verbleib dieser beträchtlichen Wassermenge mußten uns die Trockenbestimmungen Aufschluß geben.

Der prozentische Wassergehalt der Organe stellte sich in den 7 Wasserversuchen folgendermaßen:

	Blut II	Haut	Darm	Leber	Niere	Uterus	Muskel	Lunge	Rippe	Hirn
I	80,96	68,60	78,49	72,40	81,06	—	76,58	76,54	28,22	77,50
II	78,96	66,34	79,56	73,34	81,18	—	79,36	80,22	38,29	76.92
III	77,22	—	79,17	75,06	82,93	—	75,75	81,49	28,16	76,38
IV	82,95	64,48	78,94	73,21	—	80,66	77,35	81,10	36,44	80,58
V [2])	—	72,92	79,66	74,63	80,19	—	80,43	84,63	41,70	81,52
VI	80,56	68,38	78,23	72,21	79,91	—	76,95	81,08	27,30	78,34
VII [3])	78,74	65,63	75,55	71,41	—	81,00	75,30	79,92	35,53	76,53
Wassergehalt i. Mittel	79,90	67,73	78,51	73,18	81,05	80,83	77,39	80,71	33,66	78,25
Trockensubstanz i. Mittel	20,10	32,27	21,49	26,82	18,95	19,17	22,61	19,29	66,34	21,75

1) Leider verunglückten bei diesem Versuche die Hämoglobinbestimmungen. Wir mußten daher in diesem Falle die Wasserzunahme des Blutes aus der Rückstandwägung berechnen.

2) Zu Versuch V müssen wir bemerken, daß sich die hohen Zahlen aus der Jugend des Tieres erklären, die ja für die meisten Gewebe einen hohen Wassergehalt bedingt.

3) Die verhältnismäßig niederen Werte von Versuch VII sind lediglich eine Folge der stärkeren Diurese, die durch die 0,9proz. Kochsalzlösung zustande kam

Stellen wir nun die hier gefundenen Mittelwerte denen der Normalversuche gegenüber, wobei wir gleichzeitig die Differenzzahlen hinzufügen, so erhalten wir:

	Normalversuche in Proz.	Wasserversuche in Proz.	Differenz in Proz.
Blut . . .	77,98	79,90	+ 1,92
Haut . . .	63,86	67,73	+ 3,87
Darm . .	77,89	78,51	+ 0,62
Leber . .	70,79	73,18	+ 2,39
Niere . .	77,82	81,05	+ 3,23
Uterus . .	78,86	80,83	+ 1,92
Muskel . .	73,53	77,39	+ 3,86
Lunge . .	78,98	80,71	+ 1,73
Skelett . .	34,45	33,66	— 0,79
Hirn . . .	76,25	78,25	+ 2,00

Außer beim Skelett haben wir allenthalben eine mehr oder weniger große prozentische Zunahme der Organe an Wasser zu verzeichnen. Die niedere Skelettzahl der Wassertiere könnte sich vielleicht darauf zurückführen lassen, daß die bei den Wasserversuchen benutzten Hunde im allgemeinen älter waren als die Normaltiere. Jedenfalls kann man aber folgern, daß die Wasseraufnahme des Skeletts nicht bedeutend sein kann.

Wir ersehen aus vorstehender Tabelle die interessante Tatsache, daß, — abgesehen von der Niere —, Muskulatur und Haut am meisten befähigt sind, Wasser aufzunehmen (Differenz beinahe 4 Proz.). Aus der prozentischen Wasserzunahme berechnet sich nun für einen Hund von 6,6 kg mittleren Gewichts die absolute Wasserzunahme zu folgenden Werten:

Muskeln	482 g
Haut	126 g
Leber	21 g
Darm	16 g
Lunge	14 g
Blut	11 g
Niere	10 g
Hirn	8 g
Uterus	2 g
Skelett	—
Summe	690 g.

Hieraus ergibt sich, daß für die Wasseraufnahme quantitativ eigentlich nur Muskulatur und Haut in betracht zu ziehen sind. Zu der obigen Summe von 690 g, die vom Einlaufswasser im Tiere gefunden wurden, schließen sich noch die schon

oben erwähnten 20 g an, die während der Verblutung aus den Geweben in die Blutbahn zurückflossen. Wir haben also zu Ende des Versuches im ganzen 710 g unseres Einlaufs im Tierkörper wiedergefunden, d. h. wir sind über 87,98 Proz. des im Tiere überhaupt vorhandenen Einlaufswassers orientiert; ein Resultat, das für die Genauigkeit unserer Bestimmungen spricht. Die übrigen 12,02 Proz. müssen wir in die von uns nicht untersuchten Organe verlegen. Diese Zahl läßt sich in guten Einklang bringen mit den 11 Proz. Volkmanns,[1]) die er bei seinen Wassergehaltsbestimmungen nicht genauer untersuchte und dem „Körperrest" zuschrieb.

In den einzelnen Organen finden sich demnach von dem gefundenen Einlaufswasser folgende prozentische Mengen:

Muskeln	67,89	Proz.
Haut	17,75	„
Leber	2,96	„
Darm	2,25	„
Lunge	1,97	„
Blut	1,55	„
Niere	1,41	„
Hirn	1,13	„
Uterus	0,28	„
Bei der Verblutung	2,82	„
Summe	100,01	Proz.

Wir finden demnach über $^{2}/_{3}$ alles Depotwassers in der Muskulatur. Außer dieser kann nur noch die Haut eine einigermaßen ins Gewicht fallende Zahl aufweisen. Alle übrigen Organe halten sich auf einem sehr bescheidenen Niveau.

Wenn wir jetzt noch unsere Aufmerksamkeit darauf richten, um wieviel die einzelnen Organe durch das Depotwasser an Gewicht zugenommen haben, bezw. wieviel Prozent ihres eigenen Gewichts die Organe an Einlaufswasser aufgesammelt haben, so finden wir:

Nieren	17,9	Proz.
Muskeln	17,1	„
Haut	11,9	„
(Uterus	10,0	„)
Lunge	9,0	„
Leber	8,9	„
Hirn	8,9	„
Darm	3,0	„
Blut	2,4	„

1) Siehe die oben angeführte Tabelle Volkmanns.

Der hohe Wert der Niere erklärt sich durch die maximale Diurese, welche das Organ während der vorhergehenden Versuchsstunden hatte leisten müssen, wenn sie auch gegen Schluß beinahe abgeklungen war. Sehen wir von der Niere ab, so finden wir die wichtige Tatsache, daß die Muskulatur wiederum das Gewebe darstellt, welches auch in bezug auf die prozentische Organzunahme eine bedeutende Rolle spielt. Die Muskeln sind nicht nur ihrer beträchtlichen Organmasse nach, sondern auch wegen ihrer großen relativen Wasseraufnahmefähigkeit das wichtigste Wasserdepot. In großem Abstand folgt erst die Haut, während die Eingeweide an ganz untergeordneter Stelle stehen.

Sehr interessant und mit den Ergebnissen der oben zitierten Arbeiten von Magnus und v. Brasol schön übereinstimmend ist der Umstand, daß das Blut die geringste Organzunahme durch das Einlaufswasser erfährt.

Zum Schlusse geben wir noch als Gesamtresultat folgende Gegenüberstellung:

Organgewicht in Proz. des Körpergewichts	Organ	Wasseraufnahme in Proz.
42,8	Muskeln	67,89
16,1	Haut	17,75
41,1	Rest	14,36

Die Wasseraufnahme der Haut stimmt also ungefähr mit dem prozentischen Organgewichte überein, die des ganzen Körperrestes bleibt weit dahinter zurück, während bei der Muskulatur ein bedeutendes Plus zu verzeichnen ist[1]). Die ca. $^4/_{10}$ des Körpers betragende Muskulatur nimmt über $^2/_3$ des zugeführten Wassers auf.

Die Fähigkeit des Muskels, Wasser aufnehmen und abgeben zu können, welche aus unsern Versuchen so deutlich hervorgeht, ist nun in neuerer Zeit von Overton[2]) tatsächlich für die isolierten Muskel

1) Bei der Wichtigkeit des Resultates sei es gestattet, hier auch noch in Kürze die Wasseraufnahme in den Muskeln bei jedem einzelnen der 7 Versuche (berechnet unter Zugrundelegung des Mittels der Normalversuche) aufzuführen. Von dem überhaupt aufgenommenen Wasser fand sich in den Muskeln: 64, 75, 50, 71, 51, 61 und 55 Prozent. In jedem Versuche wurde also in den Muskeln mehr Wasser deponiert als 42,8 Proz. Die Muskeln nahmen folglich stets mehr Wasser auf, als ihrer relativen Masse im Körper entspricht. Man sieht hieraus, daß die gewonnenen Mittelzahlen Anspruch auf Zuverlässigkeit besitzen.

2) Overton, Beiträge zur allgemeinen Muskel- und Nervenphysiologie. Pflügers Archiv. 92. S. 115. 1902.

demonstriert und genauer analysiert worden. Er brachte lebende Froschmuskeln in Salzlösungen verschiedener Konzentration und fand, daß die Muskelfasern aus hypotonischen Lösungen beträchtliche Mengen Wasser aufnehmen, in hypertonischen reichlich Wasser abgeben. Dieses Wasser ist zum Teil freies Gewebswasser, zum Teil aber fester gebunden, nach Overtons Vermutung als Quellungswasser. Dadurch nimmt also der Muskel mehr Wasser auf, als einfach osmotischen Regeln entsprechen würde. Wir können dies als den Grund ansehen, weshalb die Muskulatur in so hohem Grade zur Wasseraufspeicherung befähigt ist. Auf der andren Seite hat Durig[1]) gezeigt, daß Frösche beim Dursten aus der Muskulatur weniger Wasser verlieren als aus andren Organen.

Daß der Muskel trotz schwankenden Wassergehalts gut funktionieren kann, konstatierten schon Straub und Overton. Durig[1]) hat in letzter Zeit noch weiter festgestellt, daß bei wechselndem Wassergehalt des Muskels auch das elektromotorische Verhalten desselben unbeeinflußt bleibt. Auch diese Umstände sprechen dafür, daß sich das Muskelgewebe in hervorragender Weise zur Ansammlung von Überschußwasser eignet.

Unsere Versuche haben gezeigt, daß bei intravenöser Zufuhr physiologischer Kochsalzlösung bei Hunden alle Organe (mit Ausnahme des Skeletts?) an Wasser zunehmen, und zwar schließlich mehr zunehmen als das Blut. Dieses in die Gewebe deponierte Wasser findet sich zu über $^2/_3$ in der Muskulatur und zu $^1/_6$ in der Haut, während die Eingeweide nur geringe Mengen aufweisen. Die Muskeln nehmen dabei mehr Wasser auf, als ihrer prozentischen Menge im Körper entspricht. Wir müssen ihnen also vor allen anderen Gewebsarten sowohl absolut wie relativ die größte Bedeutung als Wasserdepots zuschreiben.

---

1) Durig, Wassergehalt und Organfunction. Pflügers Archiv. 85. S. 401 und 97. S. 457. 1903.

XXIII.

Über das Isokreatinin.

Von

Ernst Schmidt.

In dem mir soeben zugegangenen Hefte des Archivs für experim. Pathologie und Pharmakologie (LI, 227) findet sich eine Arbeit von Herrn Prof. E. Poulsson in Christiania über das Isokreatinin, in welcher der exakte Nachweis geführt wird, daß diese von Thesen [1]) aus dem Fischfleische isolierte, gelb gefärbte Base identisch ist mit dem gewöhnlichen Kreatinin. Im Anschluß an Untersuchungen über Glykocyamidin und Kreatinin, sowie an die früher hier ausgeführten Arbeiten von Pommerehne und Toppelius über Kreatinine verschiedenen Ursprungs hatte ich Herrn Dr. G. Korndörfer veranlaßt, sich auch mit dem Isokreatinin von Thesen zu beschäftigen. Das Resultat war das gleiche, wie das, welches Herr Poulsson erzielte. Da der von Herrn Korndörfer eingeschlagene Weg der Identifizierung des Isokreatinins und Kreatinins ein etwas anderer war, als der von Herrn Poulsson benutzte, so möchte ich denselben zur Ergänzung und Bestätigung der Angaben dieses Forschers kurz skizzieren.

Herr Poulsson hat die Identität dieser beiden Kreatinine zunächst dadurch bewiesen, daß es ihm gelang, das Isokreatinin, welches auch nach beliebig vielen Umkristallisierungen die intensiv gelbe Farbe unverändert beibehielt, durch Behandeln mit Tierkohle und durch Überführung in das Sulfat vollständig weiß zu erhalten. Weiter wurde die Löslichkeit beider Kreatinine, das Verhalten derselben gegen Permanganat, gegen Ätzbaryt und gegen Pikrinsäure verglichen, und hierbei vollständige Übereinstimmung konstatiert. Herrn Korndörfer ist die Entfärbung des aus frischem Dorschfleische dargestellten Isokreatinins durch Überführung desselben in das Platindoppelsalz, bez. in das Hydrochlorid gelungen. Beide Verbindungen stimmten mit denen des gewöhnlichen Kreatinins in Form und Zusammensetzung vollkommen überein. Das gleiche war

1) Zeitschr. f. physiolog. Chem. 24, 1.

der Fall bei dem freien Kreatinin und dem aus dem Isokreatininhydrochlorid regenerierten, farblosen Isokreatinin. Auch in den Golddoppelsalzen und in den Pikraten beider Kreatinine, in den Löslichkeitsverhältnissen, in der Refraktion, in dem Reduktionsvermögen, in dem Verhalten gegen Kaliumpermanganat, sowie in den gesamten Reaktionen ließ sich keine Verschiedenheit konstatieren. Bezüglich der Details sei auf die Arbeit von G. Korndörfer im Archiv der Pharmacie 1904 verwiesen.

Marburg, Mai 1904.

XXIV.

Über die Bedeutung der Bitterstoffe für die Verdauung.

Von

Prof. Dr. Borissow (Odessa).

(Mit 1 Kurve.)

Die Bitterstoffe stehen in der praktischen Medizin seit langer Zeit in dem Rufe, den Appetit anzuregen und die Verdauung zu befördern. Die Anwendung dieser Stoffe am Krankenbette reicht in die urältesten Zeiten zurück. Ganz besonders waren dieselben von jeher in der Volksmedizin gebräuchlich, wie sie es auch heutzutage noch sind. Wäßrige und weingeistige Auszüge der Amara führen sogar im Volke den Namen „Appetittropfen", woraus der Zweck ihrer Anwendung deutlich zu Tage tritt.

In der Pharmakologie versteht man unter Bitterstoffen gewöhnlich Stoffe, welche neben bitterem Geschmack eine relativ schwache allgemeine physiologische Wirkung auf den Organismus besitzen; deshalb werden weder das Strychnin, noch das Chinin u. drgl. zu den Bitterstoffen gerechnet. Es sei jedoch bemerkt, daß es auch unter den zu den Bittermitteln zählenden Stoffen mehrere gibt, welche in größeren Quantitäten nicht mehr völlig indifferente Stoffe sind; so z. B. das Absinthin, das Cetrarin u. a. m.

Bereits aus der Definition der in die Gruppe der Bitterstoffe zu zählenden Stoffe wird einem klar, daß der Wirkung derselben, falls es eine solche gibt, vor allem ihr bitterer Geschmack zu grunde liegen muß. Daß die Wirkung der Bitterstoffe auf deren bitteren Geschmack zurückzuführen ist, ist bereits daraus zu ersehen, daß sie, obwohl im allgemeinen relativ indifferent, dennoch in der praktischen Medizin in der Regel nur in kleinen Dosen gebräuchlich sind. So heißt es auch bei Nothnagel und Roßbach[1]), daß man die Bitterstoffe in nicht allzu großen Gaben verabreichen darf,

1) Nothnagel und Roßbach, Handbuch der Pharmakologie.

wenn man günstige Erfolge erzielen will; denn sonst erhält man eine umgekehrte Wirkung.

Wenn man auch den in Rede stehenden Stoffen sowohl in Handbüchern der Pharmakologie als in speziellen Abhandlungen stets die Benennung „Bitterstoffe" (d. h. auf das Geschmacksorgan wirkende Stoffe) beilegte, so wiederholte es sich indes immer, so oft man ihre Wirkung auf den Organismus zu ergründen suchte, daß man eben diese Seite ihrer Wirkung gänzlich aus dem Auge verlor. Ja, noch mehr! Man versuchte ihre günstige Wirkung am Krankenbette, ungeachtet ihrer allgemein anerkannten relativen Indifferenz, eben von ihrer allgemeinen Wirkung auf den Organismus ausgehend zu erklären. Daß dem wirklich so ist, mit anderen Worten — daß man bei Untersuchung der Bitterstoffe ihren bitteren Geschmack und ihre relative Indifferenz (wenigstens in den therapeutisch üblichen Gaben) immer außer acht ließ, wird aus der vorliegenden kurzen Übersicht der Literatur des Gegenstandes klar werden.

Durch die Behauptung Traubes angeregt, daß die günstige Wirkung der Amara auf eine von denselben bewirkte Steigerung des Blutdruckes und dadurch bedingte vermehrte Sekretion von Verdauungssäften zurückzuführen sei, erschienen vor allem experimentelle Untersuchungen über den Einfluß der Bitterstoffe auf das Verhalten des Blutgefäßsystems. So fand Köhler[1]), indem er den Einfluß des Cetrarins und Columbins auf die Blutcirkulation untersuchte, daß bei Einführung dieser Stoffe in das Blut, nach vorhergehender geringer Senkung, eine allmähliche Steigerung des Blutdruckes beobachtet wird. S. Popow[2]) (im Vereine mit Frau Kussakow und Frau Minkin) fand weiterhin, daß eine geringe Steigerung des Blutdruckes nach Einspritzung ins Blut mancher Bitterstoffe zwar beobachtet wird, daß sie aber ganz unbedeutend und vorübergehend ist. Heutzutage, wo man weiß, daß die Verdauungssäfte ein Tätigkeitsprodukt der Zellen darstellen, hat die Ansicht Traubes keinen Boden mehr.

Hingegen verdienen mehr Aufmerksamkeit Untersuchungen, welche über den Einfluß der Bitterstoffe auf die Tätigkeit der Verdauungsdrüsen angestellt worden sind. Dr. Fortunatow[3]) fand zuerst, daß bei Einführung von Cetrarin in das Blut eine vermehrte

1) Köhler. Vierteljahrsschr. f. d. prakt. Heilk. 1873. Bd. IV. S. 49.

2) Popow, Wratschebnija Wedomost: 1881. Nr. 40 u. 41 (russisch).

3) Fortunatow, Zur Frage von der Wirkung der Bitterstoffe. Inaug.-Diss. 1884 (russisch).

Absonderung von Speichel, Galle und Pankreassaft beobachtet wird. Dieses Ergebnis wäre von Bedeutung, wenn zugleich bewiesen würde, daß auch bei Einführung der in Rede stehenden Stoffe in den Verdauungskanal eines Tieres eine ähnliche Steigerung der Sekretion stattfindet; das tut um so mehr not, als bald darauf ein zweiter Autor, Dr. M. Tschelzow[1]) bei Einführung von Bitterstoffen in den Magen bereits keine vermehrte Sekretion von Pankreassaft beobachtete. Für die Galle ergaben sich dabei verschiedene Resultate, je nach dem eingeführten Stoffe. Es kann aber auch einer Vermehrung der Gallensekretion schon darum keine große Bedeutung beigemessen werden, weil ja die Galle von uns nicht bloß als Sekret, sondern zugleich auch als Exkret angesehen wird und für die Verdauung nur diejenige Quantität Galle von Wichtigkeit ist, welche in den Verdauungskanal, aber auch zu bestimmter Zeit getreten ist.

Dr. Tschelzow untersuchte den Einfluß verschiedener Bitterstoffe auf den Verdauungsprozeß, auf die Sekretion der Verdauungsdrüsen und auf den Stickstoffwechsel. Auch er ließ in seinen Untersuchungen, wie die vorhergehenden Autoren, welche die Wirkung der Bitterstoffe untersuchten und dieselben in das Blut einführten, völlig außer acht, daß es eben bittere und relativ indifferente Stoffe waren. In seinen Experimenten an Hunden führte er Bitterstoffe in den Magen entweder mittelst der Schlundsonde, oder durch eine Magenfistel ein. Was nun seine Experimente an Menschen betrifft, so teilt er uns nicht einmal mit, in welcher Form er die Bitterstoffe verabreichte; wenn er dies in der Gestalt von Pillen tat, so war ja allerdings kein bitterer Geschmack dabei. Außerdem versuchte er es an Menschen auch mit 5—10 g Extractum Quassiae; bei derartigen Gaben wird aber nicht nur die Wirkung des bitteren Geschmacks zur Geltung kommen, sondern es muß auch die hemmende Wirkung des Quassiins auf die Verdauung hinzutreten, welch letzteres aus den Experimenten desselben Autors an Hunden und in Probiergläschen zur Genüge erhellt. Es ist unter solchen Umständen ganz natürlich, daß der Autor aus seinen Experimenten für die Bitterstoffe ungünstige Schlüsse gezogen hat. Er hat nämlich gefunden, daß die Bitterstoffe die Verdauung sowohl im Probiergläschen als auch im Magen hemmen; in größeren Quantitäten sollen dieselben die Magensaftsekretion hindern, in

1) Tschelzow, Über die Bedeutung der Bitterstoffe für die Verdauung und Assimilation der Stickstoffsubstanzen. Inaug.-Diss. 1885.

kleineren hingegen eine schnell vorübergehende Vermehrung der Absonderung bewirken; auf die Sekretion des Pankreassaftes sollen sie von keinem Einflusse sein; die Gallensekretion sollen sie verschieden beeinflussen, — die einen sollen dieselbe vermehren, die anderen unbeeinflußt lassen; die Assimilation der stickstoffhaltigen Bestandteile der Nahrung soll aber unter Verabreichung von Bitterstoffen eine Abnahme erfahren. Dann stellte E. Kotljar[1]) eine Reihe von Versuchen an, wobei er Bitterstoffe in den Magen von Hunden einführte, also unmittelbar auf die Schleimhaut des Magens einzuwirken suchte. Dieser Autor beobachtete aber keine Sekretion von Magensaft. Nächst den angeführten Arbeiten verdienen ferner die von Reichmann[2]) und A. Fawitzky[3]) erwähnt zu werden, welche an Magen-Darmkatarrhen leidende Menschen zum Objekte ihrer Untersuchungen machten. Reichmann fand nämlich, indem er Auszüge von Bitterstoffen in der Quantität von 200 ccm in den Magen einführte, daß unter diesen Verhältnissen Wasser eine größere Wirkung ausübe. Nach Resorption der Bitterstoffe erwies sich die Verdauungskraft des Magensaftes erhöht, während sich bei Einführung der Bitterstoffe gleichzeitig mit der Nahrungsaufnahme eine Schwächung der Verdauungsfähigkeit feststellen ließ. Nur bei Abnahme der Magensaftsekretion bemerkte der Autor eine Besserung der Verdauungsfähigkeit. A. Fawitzky beobachtete bei seinen 7 Kranken nach Verabreichung von Bitterstoffen eine Zunahme der freien Acidität. Wie die Experimente von Reichmann angestellt wurden, kann ich nicht ausführlich berichten, da ich seine Arbeit nicht im Original kenne. Was nun die Arbeit von A. Fawitzky betrifft, so darf man wohl sagen, daß er dem bittren Geschmack offenbar keine Bedeutung beilegte, da er manchem Kranken den Bitterstoff in Gestalt von Pillen verabreichte; außerdem aber läßt sich aus dem Charakter der Untersuchungen sowohl Reichmann's als auch Fawitzky's mit Bestimmtheit schließen, daß die beiden Autoren sich den Effekt durch die allgemeine Wirkung der Bitterstoffe hervorgebracht dachten. So gab z. B. Fawitzky die Bitterstoffe nicht nur vor den Mahlzeiten, sondern auch zu beliebiger Zeit des Tages, und Reichmann untersuchte den Einfluß eines dauernden Gebrauchs von Bitterstoffen und das Verhalten der Verdauungskraft nach deren Resorption. Man untersuchte ferner auch den Einfluß der Bitterstoffe auf die Gärungs-

1) Kotljar, zitiert nach Kotljars Anmerkung zur russischen Übersetzung von Tappeiner, Lehrbuch der Arzneimittellehre. S. 50.

2) Reichmann, zitiert nach Fawitzkii.

3) Fawitzkii, Wratsch 1889.

prozesse, wobei es sich feststellen ließ, daß kleine Gaben von Bitterstoffen die Gährungsprozesse sogar steigern, große hingegen hemmen. Und endlich fand Ramm, daß die Bitterstoffe eine Leukocytose bewirken; aber was für eine Rolle die weißen Blutkörperchen bei der Verdauung spielen, ist uns ja unbekannt.

Aus vorstehender Übersicht der Literatur der Frage, wie auch aus obiger Definition, was für Stoffe zu den Bitterstoffen zu zählen sind, und was für Eigenschaften dieselben besitzen müssen, um als echte Bitterstoffe angesehen zu werden, geht deutlich hervor, daß es zwar Versuche, die Wirkung der Bitterstoffe zu erklären, zur Genüge gegeben hat, allein die Bitterstoffe als solche, im eigentlichen Sinne des Wortes, sind — man darf wohl sagen — überhaupt nicht untersucht worden. Bei Versuchen an Tieren führte man die Bitterstoffe entweder in das Blut, oder in den Magen ein; bei Untersuchungen an Menschen gab man dieselben in Form von Pillen, oder man verabreichte sie lange Zeit vor den Mahlzeiten und in großen Quantitäten, ohne davon zu denken, daß diese Stoffe ja nur relativ indifferent sind. Infolge einer so falschen Anordnung der Versuche bleiben die von den Kliniken längst beobachteten günstigen Erfolge der Bitterstoffe bis heutzutage unerklärt.

Nachdem ich den Lehrstuhl der Pharmakologie übernommen hatte, kam ich natürlicherweise sehr bald in die Lage, eine Erklärung für die von den Klinikern beobachtete günstige Wirkung der Bitterstoffe suchen zu müssen. Das erste, was mir in die Augen fiel, war der Widerspruch zwischen der Definition der Bitterstoffe und der Anordnung der Versuche. Alle sprechen von bittren Stoffen; wie es aber zum Untersuchen kommt, so läßt man den bittren Geschmack der Stoffe völlig außer Acht. Das war der Grund, warum ich mir zur Aufgabe machte, ausschließlich die Bedeutung des bittren Geschmackes für die Verdauung zu verfolgen.

Für derartige Untersuchungen eignet sich am besten ein Hund mit durchschnittenem Oesophagus, bei welchem also der Bitterstoff, nachdem er in die Mundhöhle eingeführt worden ist, auch sofort den Organismus verläßt, indem er aus dem oberen Stumpfe des Oesophagus herausfließt resp. herausfällt. Außerdem aber wurde meinem Versuchs-Hunde auch eine Magenfistel angelegt.

Die Versuche bestanden in folgendem: Nach einer Magenausheberung und alsdann nach völliger Sistierung der Sekretion aus dem Magen, veranstaltete ich entweder unmittelbar eine Scheinfütterung mit Fleisch von der Dauer 1 Minute, oder ich legte dem Hunde vorher ein mit Tinct. Gentianae benetztes Stückchen Watte

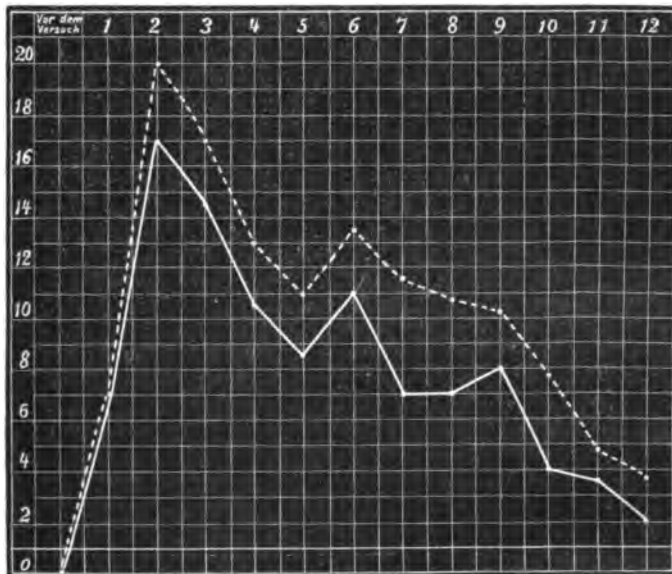
Tabelle I. Magensekretion bei Scheinfütterung mit Fleisch von der Dauer einer Minute.

Nr. des Versuchs	Vor dem Versuch	Die ersten 10 Min.	Die zweit. 10 Min.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.	Im Laufe von 2 Stunden
1	0	13,5	25,0	19,0	16,0	9,5	12,0	8,0	9,4	9,0	3,0	1,4	0,7	126,5
3	0	2,3	7,0	10,0	5,5	5,0	8,5	5,0	6,8	6,8	1,3	0,5	0,5	59,3
5	0	9,5	12,5	9,0	10,4	10,0	17,0	7,5	4,3	5,0	4,0	4,0	4,2	97,4
8	0	6,2	26,3	21,2	9,0	9,0	8,0	4,7	6,3	7,5	8,2	10,8	5,5	122,7
9	0	7,0	13,0	11,1	8,5	8,9	9,5	10,0	11,6	15,5	8,0	6,0	2,5	111,6
12	0	5,2	18,0	16,0	14,0	7,6	11,2	7,5	4,0	3,5	1,0	0,5	0	88,5
Das Mittel	0	7,3	17,0	14,4	10,6	8,3	11,0	7,1	7,1	7,9	4,2	3,9	2,2	101

Tabelle II. Magensekretion nach Bittermittel und darauf Scheinfütterung mit Fleisch (1 Minute).

Nr. des Versuchs	Vor dem Versuch	Die ersten 10 Min.	Die zweit. 10 Min.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.	Im Laufe von 2 Stunden
2	0	6,5	18,0	13,0	14,0	15,5	12,0	12,0	14,2	11,5	14,0	9,0	11,6	151,3
4	0	9,0	14,0	11,3	8,0	6,2	8,3	5,8	5,2	8,8	5,0	3,0	0,5	85,1
6	0	6,8	20,6	23,5	17,5	15,3	12,8	8,7	5,0	1,8	0	0	0	112,0
7	0	5,9	24,9	16,5	11,0	9,0	12,6	8,6	10,0	11,1	11,0	8,0	5,5	134,1
10	0	10,5	16,1	17,5	13,5	8,5	12,0	9,5	9,0	9,5	4,5	1,5	1,0	113,1
11	0	5,0	25,0	20,1	14,1	13,0	23,0	24,0	20,5	19,0	10,5	6,0	5,0	185,2
Das Mittel	0	7,3	19,8	17,0	13,0	11,3	13,4	11,4	10,7	10,3	7,5	4,6	3,9	130,1

in den Mund; bei den Versuchen mit vorheriger Darreichung eines Bitterstoffes begann die Scheinfütterung nach dem Aufhören des reichlichen Speichelflusses. Die ersten 4 Versuche ordnete ich folgendermaßen an: einen Tag ohne, den andern mit Bitterstoff. Weiterhin führte ich je 2 Versuche an einem Tage aus, um dieselben überzeugender zu gestalten, wobei ich abwechselnd bald die einfache Scheinfütterung, bald die mit vorheriger Verabreichung von Bitterstoff vorangehen ließ; der zweite Versuch wurde immer erst nach völliger Sistierung der Magensaftsekretion vorgenommen.



——— einfache Scheinfütterung.
- - - - - Scheinfütterung mit vorheriger Verabreichung von Bitterstoff.

Aus den Tabellen auf S. 368 und noch besser aus der Kurve ist zu ersehen, daß die Sekretion von Magensaft bei Scheinfütterung bedeutend reichlicher in jenen Versuchen ausfiel, wo ein Bitterstoff vorher gegeben worden war: es wurden nach einfacher Scheinfütterung von der Dauer 1 Minute im Laufe von 2 Stunden durchschnittlich 101 ccm Magensaft abgesondert, nach der mit vorheriger Verabreichung eines Bitterstoffes aber werden in demselben Zeitabschnitte bereits 130,1 ccm abgesondert. Bei Betrachtung der zwei Sekretionskurven fällt sofort auf, daß sie beide von völlig gleichem Charakter sind, nur steht die bei

vorheriger Darreichung eines Bitterstoffes höher. Der gleiche Charakter beider Sekretionskurven scheint mir deutlich darauf hinzuweisen, daß wir es nicht mit einer zufälligen Erscheinung zu tun haben, und daß die vermehrte Sekretion bei Verabreichung von Bitterstoff auf nichts anderes als auf eine Schärfung der Geschmacksreize zurückzuführen ist. Daß der vermehrten Sekretion nach Verabreichung von Bitterstoffen in meinen Versuchen wirklich nur eine Schärfung der Geschmacksreize zu grunde liegt, scheint mir außer allem Zweifel zu sein; denn der Bitterstoff wurde, nachdem er an einem Watte Bäuschchen in die Mundhöhle des Hundes eingeführt worden, immer heruntergeschluckt und fiel sofort aus dem oberen Stumpfe des Oesophagus heraus, worauf die Mundhöhle mit reichlich abgesondertem Speichel bespült wurde. Es sei außerdem hinzugefügt, daß meine Versuche mit Verabreichung von Bitterstoffen 15—30 Minuten vor Beginn der Fütterung — ich darf wohl sagen — fast keinen Effekt erzielten. So ergaben 9 Versuche, in welchen ich eine Scheinfütterung mit Milch nach vorheriger Darreichung von übelschmeckenden Stoffen, wie Chinin, Salzsäure und Ammonium-Sulfat-Lösung vorgenommen hatte, im Durchschnitt eine Sekretion von 53,14 ccm im Laufe einer Stunde; bei einfacher Scheinfütterung aber bekam ich 50,92. Ferner ergab sich bei Verabreichung von Chinin 15—20 Minuten vor der Fütterung und bei nachfolgender 3 minutiger Fütterung mit Fleisch im Durchschnitt aus 2 Versuchen eine Sekretion von 121,2 ccm im Laufe von 1½ Stunden, während bei Normalfütterung die Menge des Sekrets 125,7 ccm betrug. Da nun die Vermutung nahe lag, es liege dies an der Art der Bitterstoffe, so stellte ich weitere 3 Versuche mit Chininlösung an, wobei ich die letztere, wie die Tinct. Gentianae, unmittelbar vor der Fütterung gab, und sofort bekam ich ein positives Ergebnis: im Laufe von 2 Stunden wurden bei Verabreichung von Chinin und nachfolgender 1 minutiger Fleischfütterung durchschnittlich 123,2 ccm Magensaft secerniert, während bei einfacher Fleischfütterung die Menge des Sekrets 98,3 ccm betrug.

Somit unterliegt es keinem Zweifel, daß die Bitterstoffe eine Schärfung der Geschmacksreize und dadurch eine Steigerung der Magensaftsekretion bewirken, wobei diese Schärfung des Geschmacks offenbar nur eine kurze Spanne Zeit anhält, um nachher zu verschwinden.

Bevor ich nun die Darlegung meiner Beobachtungen schließe, muß ich noch hervorheben, daß durch bloße Verabreichung von Bitterstoffen ohne nachfolgende Scheinfütterung nicht nur keine

Sekretion von Magensaft eingeleitet, sondern vielmehr auf die event. bestehende Sekretion eher eine hemmende Wirkung ausgeübt wird; wenigstens bekam ich ein solches Ergebnis, wenn spontane Sekretion von Magensaft da war. Ferner muß bemerkt werden, daß sowohl die Acidität als auch die Verdauungskraft der Säfte, ob letztere nun nach Verabreichung von Bitterstoffen, oder ohne solche secerniert wurden, sich im allgemeinen völlig gleich blieben, abgesehen von Schwankungen, welche sich in den Grenzen der Präcision der Untersuchungsmethoden halten. Auf welche Weise die Schärfung der Geschmacksreize zustande kommt, läßt sich mit Bestimmtheit kaum sagen. Man darf wohl annehmen, daß es sich hier nicht bloß um psychische Einwirkung in dem Sinne handelt, daß nach Übelschmeckendem Schmackhaftes gegeben wird; dafür sprechen nicht nur die von mir in meiner vorhergehenden Arbeit: „Über die Bedeutung der Geschmacksnerven-Reizung für die Verdauung“ angeführten Tatsachen, sondern auch folgende von mir gemachte Beobachtung. Wenn man nämlich einem Frosche das Rückenmark unterhalb des verlängerten Marks durchschneidet oder das Gehirn gänzlich entfernt, nachher die Pfötchen des Frosches in eine 3 Proz. Kochsalzlösung für die Dauer von 3—5 Minuten eintaucht und, nach Herausnahme aus derselben, in reinem Wasser spült, so findet man bei demselben eine gesteigerte Empfindlichkeit für Säure und eine herabgesetzte für Kochsalzlösung; nach wenigen Minuten kehrt alles wieder zur Norm zurück. Aus diesem Versuche ist ersichtlich, daß Reizung mit einem Stoffe eine erhöhte Empfindlichkeit für einen anderen hervorbringen kann.

Mich auf obige Auseinandersetzungen stützend, erlaube ich mir folgende Sätze aufzustellen: 1. daß die Anwendung der Bitterstoffe am Krankenbette ganz zweckmäßig ist, weil dieselben eine vermehrte Sekretion von Magensaft hervorrufen; 2. daß hingegen die Bitterstoffe in großen Quantitäten und lange Zeit vor den Mahlzeiten anzuwenden (Dr. Tschelzow) unzweckmäßig erscheint; und 3. daß als bestes Präparat bei Anwendung der Bitterstoffe die „Appetittropfen“ anzusehen sind, von welchen gtt. 10—20 in einem Gläschen Wasser vor der Mahlzeit eingenommen werden.

XXV.

Arbeiten aus dem pharmakologischen Institut der deutschen Universität in Prag. II. Reihe.

Zur Lehre von den physiologischen Wirkungen carbocyclischer Säuren.

Von

Dr. Ernst Přibram.

I. Über die diuretische Wirkung carbocyclischer Säuren.

Die bisher vorliegenden Versuche über die diuretische Wirkung der Neutralsalze sind vorwiegend mit Salzen anorganischer Säuren, weniger der Fettsäuren angestellt worden, da letztere oxydiert werden und so die reine Fettsäurewirkung verwischt wird. Von einer einheitlichen Lösung der Frage nach dem Wesen der Salzdiurese kann nur insofern die Rede sein, als man sich der Auffassung nähert, daß die einst als Gegensätze einander gegenüber gestellten Vorgänge der Filtration und Rückresorption gegenüber der Sekretion sehr wohl nebeneinander bestehen können.

Da es für eine endgültige Schlußfassung dieser Frage gewiß von Bedeutung sein wird, wenn die Kenntnis der Salzdiurese sich auf der Basis einer großen Reihe von Einzelfällen aufbaut, so habe ich zur Ergänzung des vorliegenden Materials noch eine fernere Gruppe von Salzen, die der carbocyclischen-aromatischen Säuren, auf ihre diuretische Wirkung verfolgt. Sie wurden in dieser Richtung niemals systematisch untersucht, vielleicht weil man sekundäre Veränderungen (Oxydation, Paarung) angenommen hatte, andererseits ihre Giftwirkung abschreckte. Allein mit Unrecht! Die nachfolgenden Versuche lehren, daß den Salzen aromatischer Säuren eine äußerst energische diuretische Wirkung zukommt.

Ein Vergleich diuretisch wirkender Substanzen setzt deren gleich schnelle Aufnahme ins Blut voraus. Es folgen daher vorerst eine Reihe von Versuchen mit intravenöser Injektion. Die Versuche

wurden in ganz gleichmäßiger Weise durchgeführt. Von den Salzlösungen wurden äquimolekulare Konzentrationen eingeführt und zwar immer $^1/_{30}$ Molekül in 100 ccm. Diese Konzentration ist absichtlich als Vielfaches der isotonischen Grenzkonzentration gewählt, um noch bei schwächst wirksamen Salzen eine Wirkung und einen Vergleich zu ermöglichen.

Eine Vorbehandlung der Tiere (ausschließlich Kaninchen) nach Limbeck[1]) (dursten lassen) erwies sich auf Grund von Vergleichsversuchen als überflüssig. Die Tiere wurden immer erst nach mehrtägigem Aufenthalte im Laboratorium benützt, bekamen Hafer und Wasser vor dem Versuch nach Belieben. Sie erhielten pro Kilo und Minute 0,5 ccm der $^1/_{30}$ Molekül-Lösung durch 43′ = 21,5 ccm pro Kilo, ein willkürlich gewähltes Maß, das einmal beim ersten Versuch benützt, dauernd beibehalten wurde. Der Harn des aufgespannten Tieres wurde durch Katheterisation gewonnen. Die im Stabe f der Tabelle I angeführte Zahl bedeutet die während der Injektionszeit von 43′ + der nächsten halben Stunde gewonnene Harnmenge; dann wurde das Tier abgespannt und ohne Wasser im Käfig gehalten; der Harn der nächsten 24 Stunden durch manuelles Abpressen gewonnen. Von Anführung der Normalzahlen für die der Injektionszeit und der nächsten halben Stunde entsprechende Normalperiode wird im einzelnen abgesehen: sie beträgt gewiß kaum 1—2 ccm. Zum Vergleich der diuretischen Wirkung der aromatischen Säuren mit anorganischen Salzen ist an den Anfang der Tabelle I je ein Kochsalz- und Sulfatversuch gestellt, somit schwächstes und stärkstes (Magnus[2])) anorganisches Diureticum nebeneinander. Die aromatischen Säuren sind nach steigendem Molekulargewicht angeordnet. Natürlich handelt es sich nur um Beispiele relativer Potenz der einzelnen Säuren, die Existenz von Schwankungen der Werte an verschiedenen Tieren ist selbstverständlich. Ich habe mich eigens überzeugt, daß die diuretische Wirkung unserer Substanzen völlig unabhängig von irgend einer Blutdrucksteigerung eintritt, was gegenüber jenen Autoren, die trotz aller entgegenstehenden Tatsachen die diuretische Wirkung aus Beeinflussung der Zirkulation erklären wollen, hervorgehoben sei.

Für manche aromatische Säure war die bisher benützte Dosis zu groß; es sind deshalb mit der Hälfte derselben i. e. 0,25 pro Kilo und Minute einige Versuche im 3. Abschnitt der Tabelle I

---

1) Dieses Archiv. Bd. XXV (1888). S. 89.

2) Ebenda. Bd. XLIV. S. 401.

zusammengestellt (dazu wieder eingangs ein Kochsalzvergleichsversuch).

Überblickt man die Stäbe f und g der Tabelle, so wurden bei Kochsalz in rund 75′ nach der Injektion 3—4 ccm, bei den aromatischen Säuren 10—41 cm secerniert; in 24 Stunden pro Kilo Tier nach Kochsalz 23 resp. 26, nach den aromatischen Salzen 34.8—92.3 ccm geliefert; es übertrifft der Benzoat (bei intravenöser Injektion) das stärkst wirksame anorganische Diureticum.

Wenn nun auch die intravenöse Injektion, wie Stab f der Tabelle I lehrt, die Diurese mit spezifischer Schnelligkeit eintreten läßt, sie sich dadurch zum Studium gewisser Einzelfolgen der Salzzufuhr (Blutverdünnung, Salzverteilung etc.) empfiehlt, so klingt sie andererseits zu rasch ab: sah ich doch viele Fälle, wo in den ersten 75 Minuten so viel oder mehr Harn secerniert wurde, als in den nächsten 23 Stunden. Da weiters die Giftigkeit mancher Säuren bei dieser Applikationsweise insofern allzu groß ist, als gegen Schluß der Injektionen leichte Erscheinungen allgemeiner Salzwirkung auftreten können, sowie für die nachfolgende Untersuchung der Stoffwechselwirkung unserer Substanzen eine über einen längeren Zeitraum sich hin erstreckende Gegenwart der Salze in den Geweben erwünscht war, so habe ich noch eine Reihe von Versuchen mit subcutaner Darreichung angeschlossen. Die schon vorher im Laboratoriumskäfig (nicht im Stall) gehaltenen Tiere wurden isoliert, lieferten einen 24 stündigen Normalharn, erhielten dann das berechnete Volumen der Salzlösung auf einmal subcutan: ich blieb bei dem für die intravenösen Injektionen benützten zufälligen Maß, indem jedes Tier 0.5 ccm $\times$ 43 der $^1/_{30}$ Molekularlösung pro Kilo erhielt. Wasser und Hafer steht nach der Injektion nach Belieben zur Verfügung. Der Harn wurde durch Auspressen gewonnen. Die Resultate sind kurz in Tabelle II zusammengestellt, wobei wieder des Vergleiches wegen anorganische Salze an die Spitze gestellt sind. Mit „diuretischem Effekt“ sei mit v. Schröder und Narciß Ach die Harnmenge mit dem Normaltag = 1 verglichen.

Wie ein Blick auf die Tabelle lehrt, übertrifft die Diurese nach aromatischen Säuren beträchtlich die untersuchten anorganischen Salze. Das Sulfat, das sich bei intravenöser Injektion dem diuretischen Effekt der Benzoesäure, Kampfersäure näherte, die Hippursäure übertraf, ist bei subcutaner Darreichung jeglicher unserer Substanzen nachstehend, ein Befund, der gewiß durch Langsamkeit der Diffusionsfähigkeit dieses Salzes seine Erklärung findet.

Die Diurese erstreckt sich zumeist deutlich noch auf den zweiten

Tag, ja sie kann sogar am zweiten noch stärker sein als am ersten (Fall von Toluylsäure, Phtalsäure). Die beobachteten Werte sind als hohe zu bezeichnen, wenn man bedenkt, daß das leistungsfähigste Purinderivat, das Theophyllin, nach Darreichung von 1 g per os nach N. Ach[1]) einen diuretischen Effekt = 3 u. 4 bewirkte. Für die Abschätzung der diuretischen Kraft von Substanzen, die in Form von Doppelsalzen mit aromatischen Säuren, noch dazu grammweise gereicht werden, ist diese Feststellung von Bedeutung.

Die gleichen obigen Dosen unserer Substanzen (0,5 ccm p. K. × 43) wirken auch vom Magen diuretisch. Ich führe unter Verzicht auf die Versuchsdetails nur die Werte für die diuretischen Effekte an:

für Kochsalz	1,2
„ zimtsaures Natron	2,4
„ mandelsaures Natron	3,8
„ hippursaures Natron	4 u. 3,7.

Den vorstehenden Berechnungen könnte man entgegenhalten, daß auf das Volumen des mit den Salzen zugeführten Wassers keine Rücksicht genommen wurde: demgegenüber sei bemerkt, daß dies für den Vergleich der organischen und anorganischen Salze ja gar nicht in Betracht kommt. Außerdem haben die benützten Wassermengen von 30—40 ccm keinen selbständigen Effekt auf die Harnmenge. So lieferte, um nur einen Fall zu reproducieren, ein Tier nach 37 ccm $^1/_{30}$ Molekül-Kochsalzlösung in zwei folgenden Tagen, 25 resp. 29 cm Harn, was als Normalwert gelten kann. Der diuretische Effekt des Dicarbonats = 1,1 der Tabelle II sagt das gleiche. Ja selbst nach subcutaner Zufuhr von 120 ccm physiologischer (0,85 %) Kochsalzlösung trat nur die geringe Steigerung von 24 auf 42 ccm auf.

Inbezug auf eine Verwertung der Diuresezahlen im Sinne einer Beziehung zum Molekulargewicht, zur Struktur der Säuren verweise ich auf eine unten folgende Bemerkung: hier nur so viel, daß Stoffe, die dem Molekulargewicht nach einander sehr nahe stehen, quoad Diurese ganz verschieden sein können (z. B. Zimt- und Mandelsäure gegenüber Protocatechusäure).

II. Stoffwechselwirkung carbocyclischer Säuren.

Die Lehre von der Stoffwechselwirkung aromatischer Säuren beginnt 1877 mit einer Arbeit E. Salkowski's, wonach Benzoesäure beim Hund wie Kaninchen Eiweißzerfall hervorruft. Seitdem wurde vielfach und vorwiegend im Laboratorium des genannten Autors über dieses Thema gearbeitet. Seine Gesamterfahrung hierüber formuliert nun E. Salkowski[2]) in folgendem Sinne: Benzoe-

1) D. Arch. Bd. XLIV. S. 319. 1900. 2) Festschr. f. E. Leyden. 1902. S. 27 u. 32.

säure und Derivate derselben, welche in Benzoesäure übergehen, haben keine konstante Wirkung auf den Eiweißzerfall, dieselbe hängt vielmehr vom Ernährungszustand, von der Individualität des Tieres ab.

Auch Ulrici[1]) fand im Selbstversuch gar keine Stoffwechselsteigerung.

Ich habe nun in der Mehrzahl der obigen Versuche mit subcutaner oder stomachaler Darreichung von aromatischen Substanzen die Stoffwechselwirkung bestimmt. Als Maß derselben wurde der Gesamtstickstoff der (auf Abwesenheit von Eiweiß geprüften) Tagesharne an 2 der Injektion folgenden Tagen festgestellt. Es war dies wichtig, weil in der überwiegenden Zahl der Fälle die maximale N-Steigerung erst am zweiten Tage beobachtet wird: der dritte Tag bringt wieder Normalwerte. Hafer und Wasser nahm das Tier nach Belieben. Die Tiere sind identisch mit den in Tabelle II angeführten, sodaß die auf die Harnmenge bezüglichen Werte von dieser Tabelle abgelesen werden mögen.

Indem ich hervorhebe, daß meine Zahlen nur relativen Wert haben können, da ja Schwankungen der Werte an mehreren einander folgenden Normaltagen bei unseren Kaninchen ebenfalls (allerdings bei gleicher Fütterungsart nur in geringer Breite) vorkommen, so kann an der energischen Zunahme der Eiweißzersetzung beim Kaninchen nach aromatischen Säuren nicht gezweifelt werden; insbesondere Benzoesäure, Toluylsäure und Hippursäure möchte ich nach diesen und andern, hier der Einförmigkeit wegen nicht weiter angeführten Versuchen, als besonders leistungsfähig anführen. Es seien nunmehr die Säuren nach der Energie ihrer diuretischen und N-Ausscheidung erregenden Wirkung ansteigend angeordnet:

Diurese:	N-Zerfall:
Phtalsäure[2])	Phtalsäure
Toluylsäure[2])	Benzoylessigsäure
Benzoesäure[2])	Mandelsäure
Mandelsäure	Zimtsäure
Hippursäure[2])	Camphersäure
Zimtsäure	Benzoesäure
Camphersäure	Hippursäure[2])
Benzoylessigsäure	Toluylsäure.

Es ist somit kein Parallelismus zwischen Diurese und N-Ausscheidung feststellbar.

---

1) Dieses Archiv. Bd. XLVI. S. 321.

2) Mittel aus den 2 Versuchen.

Auch für die N-Ausscheidung kommen die von mir gereichten Flüssigkeitsvolomina gar nicht in Betracht: so ergab der oben S. 375 angeführte Versuch mit subcutaner Injektion von 120 ccm 0,85% NaCl-Lösung am Normaltag 0,28 g N, als Mittel der zwei der Injektion folgenden Tagen 0,276. Für eine allfällige klinische Anregung, die aus meinen Versuchen erwachsen könnte, wäre noch die Leistung aromatischer Säuren bei Darreichung per os von Wichtigkeit. Ich führte nur 3 Versuche aus und zwar, da die Benzoesäure sich ihrer Giftigkeit wegen minder empfiehlt, mit Hippursäure, Mandelsäure und Zimtsäure. Die Resultate sind im Folgenden kurz zusammengestellt.

Wieder wurde 0,5 · 43 der 1/30 Normalsalzlösung per Kilo auf einmal eingeführt und der Harn-N der zwei nächsten Tage bestimmt.

Versuch Nr. 32. Gewicht 1450 g.

Harn in ccm	Gesamt-N	
21	0,45	Normaltag.
95	0,34[1]	1,85 g Hippursäure in 31 ccm H_2O.
36	0,55	

Zunahme gegenüber der Norm = 0.

Gewicht am Schluß des Versuchs = 1400.

Versuch Nr. 33. Gewicht 2020 g.

Harn in ccm	Gesamt-N	
28	0,48	Normaltag.
69	0,99	2,15 g Zimtsäure in 44 ccm H_2O.
43	0,85	

Zunahme gegenüber der Norm = **0,88** g N.

Schlußgewicht 1900 g.

Am dritten Tag 0,47 g N in 28 ccm Harn.

Versuch Nr. 34. Gewicht 1570 g.

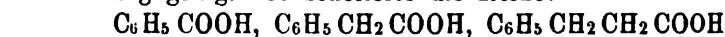
Harn in ccm	Gesamt-N	
20,5	0,39	Normaltag.
79	0,63	1,71 g mandelsaures Natron in 34 ccm.
23	0,60	

Zunahme gegenüber der Norm = **0,45** g N.

Die ursprüngliche Absicht vorliegender Arbeit, Diurese und Stoffwechselwirkung aromatischer Säuren in ihrer Abhängigkeit von der Molekulargröße und Konstitution festzustellen, wurde durch die obigen Versuche nicht erreicht: so leicht es ist, am Papier Reihen zusammenzustellen, die zu diesem Zwecke durchzuführen wären,

1) Nach Abzug des Hippursäure-N.

so schwer ist es, sie auszuarbeiten. Denn teilweise sind die Substanzen nur mühsam darstellbar, teilweise selbst bei subcutaner Darreichung giftig. So scheiterte die Reihe:


C_6H_5COOH, $C_6H_5CH_2COOH$, $C_6H_5CH_2CH_2COOH$

Benzoesäure, Toluylsäure, Phenylpropionsäure, an der unerwarteten Giftigkeit der letzteren.[1])

Dieser Umstand möge es erklären, warum in meinen Versuchen konstitutiv so differente Säuren (mit einfachen, doppelten Bindungen, Oxysäuren) zusammengestellt erscheinen: ich mußte es mir genügen assen, das *Prinzip sicher erreichbarer Stoffwechselwirkung* durch aromatische Säuren unter den von mir gewählten Versuchsbedingungen festgestellt zu haben. Die Untersuchung bedarf Ergänzung durch homologe Versuche am Hund und Menschen, sowie nähere Feststellung der Komponenten, in die sich der Gesamtstickstoff teilen läßt, Einwirkung auf Chlorid- und Phosphatausscheidung etc.

III. *Schicksal der Phtalsäure im tierischen Organismus.*

Bei Disskussion der Frage über die Zerstörbarkeit aromatischer Säuren im Tierkörper wird zumeist der Befund von *Juvalta*[2]) über die Zerstörbarkeit der Phtalsäure als positive Stütze jener Ansicht angeführt.

Nur wenige kritische Leser, wie Ugol. *Mosso*[3]) *Köhne*[4]), hielten das vorliegende Versuchsmaterial für unzulänglich und bezweifelten die vitale Zersetzung genannter Säure. Auf wessen Rechnung die Angabe bei *Fränkel*[5]), daß sich bei „Aufspaltung der Phtalsäure im Organismus Oxalsäure bilde, die dann oxydiert wird,“ zu setzen ist, ist aus den zitatlosen Angaben ebensowenig zu entnehmen, wie die Herkunft des Satzes „daß die Phtalsäure weit giftiger ist als die Salicylsäure“. Das Umgekehrte ist das Richtige.

Ich stellte deshalb über diese Frage eine Reihe von Versuchen an. Nahm ich die Bestimmung von zum Harn zugesetzter Phtalsäure nach den Angaben *Juvaltas* vor, so verzeichnete ich große Verluste.

---

1) Von „konstitutivem“ Gesichtspunkt aus wurden die Versuche über die diuretische Energie der Benzoesäure im Vergleich mit der Monoxybenzoesäure (Paraoxybenzoesäure), der Dioxybenzoesäure (Protocatechusäure) und Trioxybenzoesäure (Gallussäure) nach subkutaner Darreichung äquimolekularer Mengen durchgeführt: die Benzoesäure überragt ihre Hydroxylderivate beträchtlich.

2) Zeitschr. f. physiol. Chemie. XIII. S. 26.

3) Dieses Archiv. Bd. XXVI. S. 269. 1890.

4) „Verhalten einiger Säuren im tierischen Organismus“. Dissertation, 1894, bei Prof. *Nasse*.

5) Arzneimittelsynthese. 1901. S. 382.

Ich arbeitete daher zuerst eine quantitative Methode der Phtalsäurebestimmung im Harn aus, die analytisch befriedigende Resultate liefert. Da Phtalsäure im Harn insbesonders beim Stehen spontan zersetzt wird, so ist rasches Arbeiten Hauptbedingung.

Das Verfahren bestand in folgendem:

Der Harn wird mit dem 5—8 fachen Volumen Alkohol verdünnt, filtriert, das gemessene Filtrat mit Baryumacetat (5 %) ausgefällt, ca. 1—2 Stunden stehen gelassen, die Flüssigkeit zuerst durch Decantieren vom Niederschlag getrennt, der Niederschlag aufs Filter gebracht, mit Alkohol farblos gewaschen, getrocknet. Der das Baryumphtalat enthaltende Niederschlag wird samt dem Filter in eine entsprechende Stöpselflasche gebracht, mit Schwefelsäure angesäuert und mit Äther ausgeschüttelt (ca. 5—6 mal, bis der Äther rückstandlos abdunstet). Nach dem Abdestillieren der gesamten Äthermengen bleibt die Phtalsäure kristallinisch zurück. Da sie aber immer noch mit Harnfarbstoff imprägniert ist, muß noch nachfolgender Reinigungsprozeß des obigen Rückstands erfolgen.

Der Rückstand wird mit Natriumhydroxyd und wenig Wasser gelöst, quantitativ in einen Meßcylinder gebracht und mit einer geringen Menge Kupfersulfat 2—5 ccm versetzt (die Reaktion muß aber dauernd alkalisch bleiben!); der Kupferoxydhydratniederschlag schlägt die meisten Farbstoffe mit nieder. Das gemessene Filtrat wird angesäuert, mit Äther bis zur Erschöpfung ausgeschüttelt und letzterer aus einem gewogenen Kölbchen abdestilliert. Der Rückstand ist dann fast rein weiß, er wird gewogen.

Aus 55 ccm normalen Harns wurde mit obigem Verfahren 0,003 Rückstand erhalten, was kaum in Betracht kommt. Natürlich ist die schließlich gewogene Phtalsäuremenge unter Berücksichtigung der Verdünnungen auf das ursprünglich genommene Harnvolumen umzurechnen.

Belege: A) 10 ccm 1 % Phtalsäurelösung (mit Essigsäure angesäuert) geben nach obigem Verfahren 0,0992 Phtalsäure.

B) 25 ccm frischen Harns + 10 ccm derselben Lösung geben 0,0992 Phtalsäure.

Tierversuch: 1. 1690 g Kaninchen erhält 0,1 Phtalsäure in 10 ccm (mittelst Burette) subcutan injiziert. 24stündige Harnmenge 60 + Spülwasser = 90. Nach obigem Verfahren (3mal wiederholt) wird 0,1045 nicht mehr gefärbte Phtalsäure erhalten.

2. Von intravenös injizierter Phtalsäure und zwar 2,15 g wurden im 24stündigen Harn 1,75 g wiedergefunden.

3. Von 2 g stomachal dargereichter Phtalsäure (in 4 Dosen à 20 ccm) wurden rund 1,15 aus dem Harn wiedergefunden. Bedenkt man, daß die zersetzenden Bedingungen im Darmlumen besonders günstige sind, dann stimmt man wohl meiner Schlußthese zu: die Phtalsäure wird vom Kaninchenorganismus unangegriffen, quantitativ ausgeschieden.

Tabelle I. Intravenöse Injektionen.

a	b	c	d	e	f	g	h	i
Versuchs-nummer	Salz	Molekular-gewicht der Säure von b	Tiergewicht	Injizierte Flüssigkeit in ccm	Harnmenge in ccm während 73 Min. von Beginn der Injektion	24 stünd. Harnmenge von Beginn der Injektion in ccm	Wert von g pro Kilo	Bemerkung
1.	Kochsalz	36,4	2340	50	4	55	23,5	—
2.	Schwefelsaures Natron.	98	2180	46,8	83	153	70,2	—
3.	Benzoes. Na.	122	1700	36,5	37	157	92,3	—
4.	Toluyls. Na.	136	1950	41,9	18	81	41,5	—
5.	Galluss. Na.	160	2050	44,5	33	86	41,9	—
6.	Phtals. Na.	166	1750	37,6	36	61	34,8	24 Stund. nach der Injektion Θ Wasser.
7.	Phtals. Na.	166	1650	35,5	35	80	48,4	24 Stund. nach der Injektion Wasser nach Belieben.
8.	Hippurs. Na.	179	1860	40,2	41,5	112	60,2	—
9.	Camphers. Na.	200	1900	41	40	142	74,7	In diesem Fall wurde die Inj. in 60 Min. vorgenomm.
10.	Kochsalz.	36,4	1400	15	32	37	26,4	—
11.	Phenylpropionsaures Natr.	150	1600	18,2	21	—	—	Tier am nächsten Tag tot vorgefunden.
12.	Benzoylessigs. Na.	164	1400	15	10,5	81,5	58,2	—

TABELLE II. Subcutane Injektionen.

a	b	c	d	e	f	g	h
Versuchs-Nr.	Substanz und injiziertes Volumen	Molekulargewicht der Säure	Gewicht des Tieres	Normalharn in 24 Stdn. in ccm	Harnmenge am 1. Tag nach der Injektion	Harnmenge am 2. Tag nach der Injektion	Diuretischer Effekt in den ersten 24 Stdn.
13	Kochsalz 42 ccm.	36,5	1950	32	52	40	1,6
14	Natrium bicarb. 39,7 ccm.	62	1850	24	28	30	1,1
15.	Natriumsulfat 41,5 ccm.	98	2070	51	60	45	1,1
16.	Natriumsulfat 45,6 ccm.	98	2120	37	54	24	1,4
17.	Na benzoic. 38 ccm.	122	1770	35	91	53	2,6
18	Na benzoic. 34 ccm.	122	1850	34	97	42	2,8
19.	Na toluylic. 35,4 ccm.	136	1650	25	55	59	2,2
20.	Na toluylic. 39 ccm.	136	1850	63	116	124	1,8
21.	Na paraoxybenz. 33,1 ccm.	138	1540	24	42	36	1,75
22.	Na cinnamylic. 35 ccm.	148	1590	25	103	44	4,1
23	Mandelsaures Na 38,7 ccm.	152	1800	43	140	57	3,2
24.	Protocatechusaures Na 23,8 ccm.	154	1390	23	44	31	1,9
25.	Benzoylessigs. Na 35,4 ccm.	164	1650	28	140	34	5,0
26.	Phtalsaures Na 38,7 ccm.	166	1800	38	65	40	1,7
27.	Phtalsaures Na 40 ccm.	166	1860	35	76	85	2,1
28.	Gallussaures Na 33,3 ccm.	170	1550	20	50	50	2,5
29.	Hippursaures Na 39,3 ccm.	179	1830	36	109	31	3,0
30.	Hippursaures Na 40,2 ccm.	179	1870	27	100	28	3,7
31.	Camphers. Na 42,5 ccm.	200	1980	27	130	38	4,8

Tabelle III. N-Ausscheidung nach subcutaner Injektion.

a	b	c	d	e	f	g	h	i
Versuchs-Nr.	Salz	Normaltag Gesamt-N	Wert von c pro Kilo	Gesamt-N nach der Injektion am 1. Tag	Gesamt-N nach der Injektion am 2. Tag	Absolute Menge N der Mehrausscheid. in 2 Tagen g	Wert von g pro Kilo	Gewichtsverlust während d. 2 Versuchstage in g
13.	Kochsalz.	0,65	0,33	0,75	0,67	0,1	0,05	— 100
14.	Natrium bicarb.	0,47	0,25	0,47	0,51	0,04	0,02	— 100
15.	Natrium sulfat.	0,96	0,45	1,68	1,18	0,34	0,16	— 150
16.	Natrium sulfat.	0,94	0,44	0,59	0,87	— 0,42	— 0,19	— 100
18.	Benzoes. Na.	0,73	0,39	1,07	1,07	0,68	0,36	— 150
19.	Toluyls. Na.	0,62	0,37	0,96	1,46	1,18	0,75	—
20.	Toluyls. Na.	1,13	0,61	1,25	2,52	1,51	0,81	— 250
22.	Zimts. Na.	0,48	0,32	0,74	0,67	0,45	0,28	— 70
23.	Mandels. Na.	0,69	0,38	1,09	0,75	0,46	0,25	—
25.	Benzoylessigs. Na.	0,64	0,38	0,91	0,81	0,34	0,20	—
26.	Phtals. Na.	0,70	0,38	0,74	0,86	0,20	0,11	—
27.	Phtals. Na.	0,75	0,40	0,95	0,85	0,30	0,16	— 110
29.	Hippurs. Na.	0,39	0,21	0,61 [1])	0,60	0,43	0,23	— 120
30.	Hippurs. Na.	0,58	0,31	1,71 [1])	0,71	1,26	0,67	— 70
31.	Camphers. Na.	0,53	0,27	0,97	0,67	0,58	0,29	— 120

1) Nach Abzug des gereichten Hippursäure-Stickstoffes.

XXVI.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Leipzig.

Über den Chemismus der Wirkung belichteter Eosinlösung auf oxydable Substanzen.

Von

Privatdozent Dr. Walther Straub.

In einer kürzlich erschienenen Abhandlung[1]) versuchte ich die von v. Tappeiner und seinen Mitarbeitern entdeckte und weiter erforschte Giftigkeit gewisser fluoreszierender Substanzen — photodynamische Reaktion v. Tappeiners — in Analogie zu bringen mit einer von mir aufgefundenen, rein-chemischen, meßbaren „photodynamischen“ Reaktion, die in ihrem Wesen ein Oxydationsvorgang ist, nämlich der Abspaltung von Jod aus Jodkalilösung durch Licht bei Anwesenheit von Sauerstoff und Eosin unter Mitwirkung eines intermediären Eosinperoxyds. Meine Ergebnisse legten die Annahme nahe, daß auch die photodynamische Reaktion im lebenden Gewebe im Sinne v. Tappeiners einer langsamen Verbrennung gleichkommt.

In der erwähnten Untersuchung ist auf einige unter unreinen Bedingungen angestellte Versuche Bezug genommen. Inzwischen habe ich mit einwandfreien Methoden diese chemische Reaktion weiter untersucht und kann nunmehr eine präzisere Charakterisierung der Reaktionen im System: Eosin + JK + H_2O + O_2 + Licht geben.

1. Rolle des Lichtes.

Bringt man ein empfindliches Reaktionsgemisch (100,0 Wasser enthaltend 0,005 Eosin oder 0,01 Chininbisulfat und 6,0 Jodkali mit Stärke) in helles Sonnenlicht, so ist nach etwa 30 Minuten das überhaupt mögliche Maximum der Jodabspaltung erreicht. Stellt man den gleichen Versuch im absolut dunkeln Raume an, so bleibt

1) Münchener med. Wochenschr. 1904. Nr. 25. S. 1093.

die Reaktion nicht aus, vielmehr ist die Bläuung nach etwa 8 Tagen schon so deutlich, daß eine Titration des abgeschiedenen Jods möglich ist. Der Kontrollversuch mit Jodkalistärkelösung allein verläuft unter gleichen Umständen negativ [1]).

Daraus folgt, daß die Reaktion auch ohne Licht vor sich geht, nur mit vergleichsweise sehr großer Langsamkeit. Das Licht spielt also für die vorliegende Reaktion die Rolle des Beschleunigers wie die Wärme bei sehr vielen anderen Reaktionen. (Ich habe aus anderen Gründen früher auf ein derartiges Verhalten geschlossen. S. Anm. 14 S. 1095 meiner oben zitierten Abhandlung.)

2. Bedeutung der Konzentration des Eosins für die Ausbeute bei der Reaktion.

In meiner früheren Abhandlung konstatierte ich, daß die Menge des in gleichen Zeiten aus gleich dichten Jodkalilösungen im Licht freigemachten Jods direkt proportional dem Eosingehalte der fraglichen Lösungen ist. Die dieser Folgerung zugrunde liegenden Versuche wurden mit stets gleichen Mengen Reaktionsgemisch (100 ccm) unter Zusatz von Stärke angestellt. Die Versuchsanordnung ist nun insoferne unrein, als die bald auftretende intensive Bläuung des Reaktionsgemisches der Lichtabsorption hinderlich sein kann. (Anm. 7 der zitierten Abhandlung). Ich habe deshalb die Versuche ohne Zusatz von Stärke wiederholt. Dabei bekommt während der Belichtung das Reaktionsgemisch schließlich die Farbe der Jodjodkalilösung. Die vergleichende Messung ergab, wie vermutet, daß ohne Stärkezusatz die absolute abgespaltene Jodmenge beträchtlich größer ist als im Reaktionsgemisch mit Stärkezusatz. Die asymptotische Annäherung der Kurve der Jodabspaltung (Kurve 2 auf S. 1094 der zit. Abhandlung) bei Stärkeanwesenheit ist also eine Folge der Lichtabsorption in der Jodstärkelösung. Es ist aber auch für den stärkefreien Versuch die Bedeutung der während der Belichtung auftretenden Farbänderung für die Ausbeute und den Verlauf der Reaktion zu prüfen. Im Versuch mit stärkefreiem Reaktionsgemisch ist nun das Verhältnis der Zeit zur Jodabspaltung für große Zeiträume ein fast lineares. Das Auftreten der gelbbraunen Polyjodidfarbe bewirkt also eine jedenfalls nur geringe Hemmung der Jodabspaltung durch Lichtabsorption, was a fortiori auch folgender Versuch beweist: (13. Juni 1904)

---

1) Es ist zweckmäßig, bei Anstellung des Versuchs die Luftkohlensäure durch die bekannten Maßnahmen ferne zu halten.

Zwei gleiche Reaktionsgemische (0,001 Eosin + 500,0 1 proz. Jodkaliumlösung)

a) mit Zusatz von 1,0 ccm J_2JK (= 10,3 ccm 2 ‰ $Na_2S_2O_3$)-Lösung, (wodurch das Reaktionsgemisch von Anfang an so gefärbt ist, wie ein längere Zeit belichtetes).

b) ohne Zusatz, werden bei hellem Sonnenlichte sehr lange (11^{45}—4^{00}) belichtet..

Es verbraucht a) 21,7 ccm 2 ‰ $Na_2S_2O_3$

b) 13,0 ccm 2 ‰ $Na_2S_2O_3$.

Nach Abzug des Titers für die bei a) vorher zugefügte Jodmenge bleibt für a) also 11,4 statt 13,0. Ich bemerke vorweg, daß in dem Versuch die Bedingungen so gewählt waren, daß der Titerwert b = 13,0 als das überhaupt mögliche Maximum gelten kann.

Da also die Lichtabsorption in der Polyjodidlösung als praktisch bedeutungslos für den Verlauf des Prozesses angesehen werden darf, konnte erneut die Frage nach der Bedeutung der Eosinkonzentration für die Ausbeute angegriffen werden.

Ich stellte den entscheidenden Versuch nunmehr so an, daß die gleiche Menge Eosin (0,001 g) mit verschiedenen Mengen einer gleich dichten Jodkalilösung (1 Proz.) im Lichte in Reaktion gebracht wurde.

17. Juni 1904. Dauer des Versuchs in 2 Stunden im Sonnenlicht.

1.	0,001	Eosin	+ 25	J.K.-Lösung	verbraucht:	0,9 ccm	1 ‰	$Na_2S_2O_3$
2.	0,001	=	+ 50	=	=	1,5 =	1 ‰	=
3.	0,001	=	+ 100	=	=	3,0 =	1 ‰	=
4.	0,001	=	+ 200	=	=	5,1 =	1 ‰	=
5.	0,001	=	+ 400	=	=	10,8 =	1 ‰	=
6.	0,001	=	+ 500	=	=	20,0 =	1 ‰	=
7.	0,001	=	+ 1000	=	=	22,1 =	1 ‰	=

Der Versuch ergibt ohne weiteres, daß man mit ein und derselben Menge Eosin bei gleicher Dauer der Belichtung um so mehr Jod abspalten kann, je verdünnter die Eosinlösung ist. Die Jodabspaltung wächst bis zur Verdünnung der Eosinmenge auf 400 ccm gleichmäßig, bei der auf 500 ccm ist ungefähr das Maximum erreicht, die Verdünnung auf 1000,0 ccm bringt nur unwesentlichen Zuwachs, jedenfalls aber keine Abnahme.

Um den zeitlichen Verlauf des Vorgangs in großer Verdünnung des Eosins zu überblicken, wurde folgender Versuch angestellt.

15. Juni 1904.

1. 0,001 Eosin + 500,0 1 proz. J.K.-Lösung Exposition 1 h. Titer 11,0 1 ‰ $Na_2S_2O_3$.

2. 0,001 Eosin + 500,0 1 proz. J.K.-Lösung Exposition 2 h. Titer 12,2 1 ‰ $Na_2S_2O_3$.

3. 0,001 Eosin + 500,0 1 proz. J.K.-Lösung Exposition 6 ½ h. Titer 14,4 1 ‰ $Na_2S_2O_3$.

4. 0,001 Eosin + 500,0 1 proz. J.K.-Lösung Exposition 12 h. Titer 14,4 1 ‰ $Na_2S_2O_3$.

d. h. die Abspaltung ist also schon in der ersten Stunde ihrem Maximum nahe, die Zeitkurve verläuft demnach anfangs mit großer Steilheit.

Bei den die Maxima liefernden Versuchen war nach der Titration die Farbe des Eosins verschwunden. Wurde das titrierte Reaktionsgemisch wieder exponiert, so zeigte sich in der Folge auch nicht mehr die Spur einer Bläuung, die aber prompt kam, sobald unter Belichtung ein neues Milligramm Eosin in das Reaktionsgemisch gebracht wurde (also keine maximale Hemmung durch Tetrathionat. S. unter 4 S. 1094 der zit. Abhandl.) Das Eosin ist demnach im Laufe der Belichtung als solches zerstört und in eine ungefärbte Verbindung überführt worden[1]). Damit ist eine Begrenzung der Reaktion gegeben, die abschätzen läßt, wieviel Jod ein Mol. Eosin im Maximum abspaltet oder, was dasselbe ist, mit wieviel Sauerstoff es reagieren kann.

Unter Zugrundelegung des Wertes 22 ccm 1 ‰ $Na_2S_2O_3$ aus Nr. 7 des Versuchs vom 17. Juni auf Seite 392 berechnet sich, daß bis zur völligen Entfärbung des Eosins pro Mol. Eosin ca. 65 Mol.[2]) Sauerstoff in Reaktion getreten sind.

Die Tatsache, daß ein Mol. Eosin mit soviel mehr als einem Mol. Sauerstoff zu reagieren vermag, spricht auch gegen die mögliche Annahme, daß durch die Sauerstoffaktivierung unmittelbar das Eosin zerstört wird, vielmehr muß der die Bildung des Bleichproduktes hervorrufende Oxydationsprozeß neben der Sauerstoffaktivierung einherlaufen.

3. Wellenlänge des wirksamen Lichtes.

In meiner früheren Abhandlung erwähnte ich Versuche, die dartun sollten, daß die rein chemische photodynamische Wirkung vermutlich durch Strahlen, deren Wellenlänge der Farbe der Fluoreszenz entspricht, also beim Eosin der Grünen, erfolgt. Ich benutzte dazu farbige Lichtfilter und wäßrige Eosinlösungen. In den nun-

1) Dieser Bleichprozeß ist nach Gros ein Oxydationsvorgang. Zeitschr. f. physikal. Chemie. 1901. XXXVII.

2) Dieser Wert ist weit höher als der in der früheren Abhandlung (S. 1094, unter 1) angegebene, was sich damit erklärt, daß mir damals die Bedeutung der Eosinverdünnung für die Ausbeute noch nicht bekannt war.

mehr mitzuteilenden Versuchen verfuhr ich einwandfreier. Ich goß aus Gelatinelösung „Platten", die in 100 g Gelatinelösung 0,001 g Eosin 2,5 g Jodkali und Stärke gelöst enthielten. Diese Platten stellten also eine lichtempfindliche wässerige Lösung dar, in der das entstehende Reaktionsprodukt — Jodstärke — wegen der Diffusionsbehinderung am Orte der Entstehung festgehalten bleibt. Diese Platten exponierte ich im objektiven Spectrum des Lichtes einer Bogenlampe; die Länge des benutzten sichtbaren Spectrums war ca. 3 bis 4 ccm, die Strahlen also verhältnismäßig dicht.

Der Erfolg war der, daß schon nach wenigen Minuten eine teilweise Blaufärbung der Platte unter dem Spektrum sich zeigte, die Reaktion erschien zuerst im Grünen, dann verbreitet sie sich etwas nach rechts und links. Bei 1/2 stündiger Belichtung reicht die Bläuung nach rechts etwa bis zum Anfang des Hellblauen, nach links bis ins Orange, die blau, violett, ultraviolett, sowie rot bestrahlten Partien bleiben dauernd unzersetzt. Die wirksame Wellenlänge der rein-chemischen photodynamischen Reaktion entspricht also etwa der des grünen Lichtes, für den Fall „Eosin" also tatsächlich der Farbe der Fluoreszenz.

Die wäßrige Eosinlösung hat ihr sichtbares Absorptionsgebiet im Grünen; stellt man den oben beschriebenen Versuch mit einer sonst gleichen Platte, jedoch ohne Stärkebeimischung [1]) an, so kann man hinter der Platte das Spectrum auffangen und sieht dann einen breiten Absorptionsstreifen im Grünen etwas gegen Hellblau hin verschoben, also genau an der Stelle, wo die photodynamische Reaktion erfolgt. D. h. die rein-chemische photodynamische Lichtwirkung steht in irgend einem Zusammenhange mit der Absorption der grünen Strahlen des gemischten Lichtes durch die Eosinlösung.

Daß hier die beiden photodynamischen Reaktionen — die biologische und die rein-chemische — weit gehende Analogien zeigen, ergeben Versuche Raabs (Z. f. Biol. Bd. 39. S. 538) der hauptsächlich in den grünen Strahlen des zerlegten Lichtes die photodynamische Reaktion auf Paramaecien fand und die Absorption der wirksamen Strahlen durch vorgelegte Eosinlösung nachwies (ebenda S. 537).

Nunmehr ist auch das an sich merkwürdige Resultat verständlich, daß man mit zunehmender Verdünnung einer gegebenen Menge Eosin wachsende Ausbeute an aktivem Sauerstoff bekommt (siehe

1) Natürlich verhalten sich wäßrige Eosinlösungen ebenso.

oben S. 385). In dichten Lösungen wird das wirksame Licht oberflächlich absorbiert, es herrscht im Innern des Gefäßes bezüglich dieser Strahlen Dunkelheit. Je verdünnter die Lösung, desto stärker die Tiefenwirkung, desto größer die in gleichen Zeiten bestrahlte Fläche und damit desto größer die Ausbeute in jedem Moment.

4. Fluoreszenz und photodynamische Wirkung.

In meiner früheren Mitteilung habe ich bemerkt, daß die nicht mehr fluoreszierende saure Eosinlösung[1]) nur abgeschwächt photodynamisch wirksam ist. Ich muß diese Angabe insofern modifizieren, als man die Fluoreszenz der Eosinlösung durch Säurezusatz praktisch überhaupt nicht gänzlich aufheben kann; überschreitet man einen gewissen Grad der Acidität, so fällt die reine Farbsäure aus. Verfolgt man spectroskopisch den Effekt einer Ansäuerung der Eosinlösung, so zeigt sich, daß die Absorption im Grün mit zunehmender Säuerung schwächer wird. Sie verschwindet aber niemals ganz, denn der Streifen tritt wieder deutlich hervor, wenn man die Schichtdicke entsprechend verstärkt. Dies gilt innerhalb der Grenzen, in denen das Eosinsalz säurebeständig ist. Es ist klar, daß man unter Bezug auf die Ergebnisse des vorigen Kapitels die Abschwächung der rein chemischen photodynamischen Reaktion in saurer Lösung auf die Verminderung der Absorption in Grün ursächlich zurückführen darf, womit dann umgekehrt jedenfalls für den Spezialfall „Eosin" die ursächliche Verknüpfung Fluoreszenz und Photodynamie gesichert zu sein scheint.

Die Existenz des Eosinperoxyds ist durch chemische Versuche zunächst nicht zu beweisen, weil das Eosinperoxyd als chemische Substanz durch die gebräuchlichen chemischen Reaktionen nicht mit jener Evidenz zu fassen ist, wie etwa die Peroxyde anderer organischer Körper. Hier liegt also ein Spezialfall vor, von dem später noch gehandelt werden muß. Daß aber eine wirkliche chemische Verbindung bei Belichtung sauerstoffhaltiger Eosinlösungen entsteht, ergibt der von Ledoux-Lebard[2]) erbrachte Nachweis, daß vorbelichtete Eosinlösungen noch im Dunkeln die Versuchstiere töten. Da das Abtöten der Infusorien und die Abspaltung des Jods prinzipiell derselbe chemische Prozeß ist, kann die Entstehung einer „Substanz" Eosinperoxyd auch für den rein

1) Das wasserlösliche Eosin ist bekanntlich das Alkalisalz der Tetrabromfluoresceinsäure.

2) Annales de l'Institut Pasteur. 1902. Bd. XVI.

chemischen Vorgang angenommen werden. Der „biologische" Nachweis des Eosinperoxyds ist offenbar viel empfindlicher als der rein chemische. Man kann demnach annehmen, daß in einer reinen wäßrigen Lösung von Eosin bei Belichtung sehr rasch ein Stationärzustand erreicht wird, bei dem jedes Molekül Eosin mit der ihm zukommenden Menge Sauerstoff in Verbindung getreten ist. Dieses Eosinperoxyd ist ziemlich beständig, denn es wirkt noch nach einigen Stunden im Dunkeln. Ledoux-Lebards Versuche mit partieller Entgiftung vorbelichteter Lösungen im Dunkeln lassen sich nunmehr dahin deuten, daß das Eosinperoxyd im Dunkeln um so rascher seinen Sauerstoff abgibt, je mehr Reduktionsmittel (Paramaecien) zur Wirkung kommen. Ledoux-Lebards Dunkelversuche gehören also in dieselbe Kategorie wie meine rein chemischen Versuche mit wechselnder Jodkali- und konstanter Eosinmenge, bei denen sich eine um so intensivere Reaktion ergab, je dichter die Jodkalimenge war.

Überblickt man die bisher mitgeteilten Tatsachen, so ist die reinchemische photodynamische Wirkung des Eosins ein durch Absorption grünen Lichtes beschleunigter Oxydationsprozeß, der an der oxydablen Substanz unter Mitwirkung eines intermediären Eosinperoxyds verläuft. Ähnlich rein chemische Prozesse sind schon in großer Menge bekannt, vor kurzem aber wurden die Vorgänge von Luther und Schilow[1]) systematisch behandelt und mit dem Sammelnamen gekoppelte Oxydations-Reduktionsvorgänge gekennzeichnet. Nach Luther und Schilow sind zu derartigen Vorgängen mindestens 3 Körper nötig.

1. ein Aktor, für den speziellen Fall der Sauerstoff O_2
2. ein Inductor-(Eosin), an den sich der Sauerstoff in Peroxydform anlagert,
3. ein Acceptor: die reduzierende, den O aufnehmende Substanz Jodkali oder lebendes Plasma.

D. h. der Aktor Sauerstoff oxydiert das Eosin, das gebildete Oxydationsprodukt (Eosinperoxyd) wird sofort wieder vom Acceptor (lebende Zelle) reduziert, wodurch der Inductor regeneriert und zur Übertragung eines neuen Quantums O befähigt wird. Diese Reaktion wird durch grünes Licht so beschleunigt, daß die lebende Zelle dem Ansturm des aktiven O erliegt.

Es ist wahrscheinlich, daß die Rolle des Jodkali des chemischen Versuchs in der lebenden Zelle geteilt ist in der Art, daß ein Be-

1) Zeitschr. f. physikal. Chemie. 1903. Bd. XLVI. S. 777ff.

standteil der lebenden Zelle, wohl das Atmungsferment (Peroxydase), die Abspaltung des aktiven Sauerstoffs besorgt, durch den dann erst die übrigen Bestandteile der Zelle so verändert werden, daß der Fortbestand des Lebens im Zellindividuum unmöglich wird.

Auf Grund solcher Überlegungen bekommt man dann Einblick in Möglichkeit und Art einer Spezifität der photodynamischen Wirkung. Diese wird erstens bedingt sein durch die Möglichkeit des Eindringens des Farbstoffs in die Zelle überhaupt. (Vergl. hierüber auch v. Tappeiner und Jodlbauer: Archiv f. klin. Med. Bd. 80. S. 429 u. 480 und Münchener med. Wochenschr. Nr. 25). Zellen die durch eine chemisch spezifisch abschließende Haut vor dem Eindringen des Eosins geschützt sind, sind photodynamisch spezifisch immun. Zweitens aber können in den durch mögliches Eindringen prinzipiell der photodynamischen Wirkung zugänglichen Zellen Unterschiede des Grades der Wirkung bestehen, je nachdem das Atmungsferment wirksam ist. Hier können in verschiedenen Zellen alle Stufen der relativen Wirksamkeit von Null bis zu einem Maximum ausgebildet sein.

Die vorstehenden Annahmen bezüglich des Verlaufs und der Art der photodynamischen Reaktion am lebenden Material sollen hier nur als Vermutungen vorgetragen sein. Ob sie zutreffend sind, müssen weitere Untersuchungen in dieser Hinsicht ergeben, in denen ich indes den Entdeckern der Reaktion nicht vergreifen zu sollen glaube.

Nachtrag bei der Korrektur. Inzwischen erschien in Nr. 26 der Münchener med. Wochenschr. ein Aufsatz von v. Tappeiner und Jodlbauer, der gleichfalls die Beteiligung des Sauerstoffs bei der photodynamischen Wirkung fluoreszierender Stoffe zum Gegenstand hat. Die Verfasser weisen darin nach, daß die photodynamische Zerstörung von Fermenten bei Sauerstoffabschluß ausbleibt, konnten die JK-Reaktion bei zwei fluoreszierenden Substanzen auch im Dunkeln nach Vorbelichtung auffinden, und vor allem den in Reaktion getretenen Sauerstoff in Form von Silberoxyd bei Belichtung eines blanken mit Lösung von photodynamischer Substanz betupften Silberplättchens nachweisen.

XXVII.

Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie zu Straßburg.

178. Über das Verhalten des Akridins im Organismus des Kaninchens.

Von

Dr. phil. et med. Hermann Fühner.

Im Jahre 1887 machte W. His [1]) im Pharmakologischen Institute zu Straßburg die wichtige Beobachtung, daß Pyridin, an Hunde verfüttert, im Urin derselben als Methylpyridiniumhydroxyd (Methylpyridinammoniumhydroxyd) ausgeschieden wird.

Die Homologen des Pyridins hingegen, die Methylpyridine, werden nach den Untersuchungen von R. Cohn [2]) nicht am Stickstoff methyliert, sondern in der Seitenkette, der Methylgruppe, oxydiert und treten als Pyridincarbonsäuren im Harn auf.

In welcher Form in den Magen eingeführtes Chinolin den Tierkörper verläßt, ist heute noch nicht sicher bekannt, trotz verschiedener Untersuchungen [3]) [4]), die in den achtziger Jahren des vorigen Jahrhunderts angestellt wurden, als man versuchte, das Chinolin in der Fiebertherapie zu verwerten. Ob auch hier eine Methylierung am Stickstoff stattfindet, wie beim Pyridin, ob der Benzolkern zu Phenol oxydiert wird, ob der Benzolkern beziehungsweise der Pyridinkern aufgespalten wird und sich Pyridincarbonsäuren, Benzoesäure u. a. im Harn finden, sind noch offene Fragen.

Ich beabsichtigte daher, die Stoffwechselprodukte des Chinolins von neuem zu untersuchen. Vorher aber wollte ich das Verhalten

---

1) W. His, Über das Stoffwechselprodukt des Pyridins. Dieses Archiv. 22 (1887). S. 253.

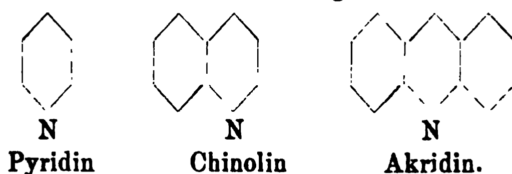
2) R. Cohn, Über das Verhalten einiger Pyridin- und Naphtalinderivate im tierischen Stoffwechsel. Zeitschr. f. phys. Chemie. 18 (1894). S. 118.

3) J. Donath, Beiträge zu den physiolog. Wirkungen und den chem. Reaktionen des Chinolins. Ber. der Dtsch. chem. Ges. 14 (1881). S. 1769.

4) L. Brieger, Antipyretische Wirkung des Chinol. tartar. Zeitschr. f. klin. Med. 4 (1882). S. 296.

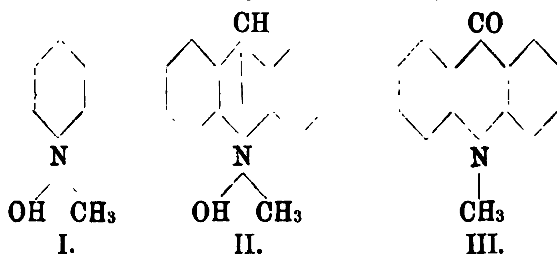
des **Akridins** im Tierkörper prüfen, um die an diesem leichter zu bearbeitenden Material gewonnenen Erfahrungen später auf das Chinolin zu übertragen.

Das Chinolin ist entstanden zu denken aus der Vereinigung eines Benzolkernes mit dem Pyridin. Die weitere Addition eines Benzolkernes an das Chinolin führt zum Akridin. Folgende Formelbilder veranschaulichen diese Beziehungen:



Leichter mußte es von vornherein erscheinen, die Umwandlungsprodukte des Akridins, als die des Chinolins, in den Ausscheidungen des Körpers aufzufinden, da die Lösungen des ersteren und seiner Derivate hervorragende Fluoreszenz besitzen. Diese konnte wohl als Wegweiser bei der Isolierung der Stoffwechselprodukte dienen, eine Voraussetzung, welche sich in der Tat bestätigt fand.

Das Pyridin wird, wie erwähnt, als Methylpyridiniumhydroxyd (I) vom Organismus ausgeschieden. Verhält sich das Akridin wie das Pyridin, so mußte es als Methylakridiniumhydroxyd (II) in den Harn übergehen. Dieser Körper ist bekannt; doch ist er, wie die meisten ähnlichen Hydroxyde, wenig beständig und oxydiert sich an der Luft rasch zu einem N-Methylakridon (III)[1].



Diese beständige, leicht und schön krystallisierende Substanz war als Stoffwechselprodukt des Akridins zu erwarten, wenn es sich dem Pyridin analog verhielt. Ein derartiges Methylprodukt konnte jedoch aus dem Harn **nicht** isoliert werden.

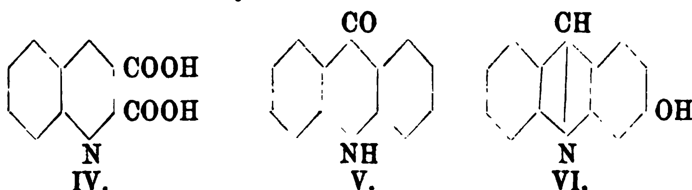
Es war weiterhin an eine Oxydation des Akridins im Organismus zu denken.

Wie bereits die Entdecker des Akridins, **Graebe** und **Caro**,

1) H. **Decker**, Über die Einwirkung von Alkalien auf Jodalkylate der Chinolin- und Akridinreihe. Journ. f. prakt. Chem. N. F. 45 (1892). S. 193.

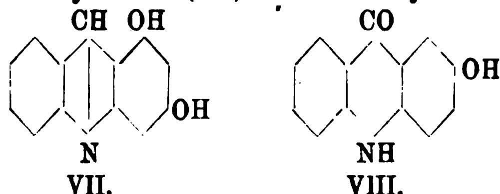
feststellten, ist dasselbe gegen Oxydationsmittel sehr beständig. Es verträgt längeres Kochen mit Chromsäure ohne Veränderung. Hingegen wird einer seiner Benzolkerne beim Erhitzen mit Kaliumpermanganat in alkalischer Lösung aufgespalten unter Bildung von Akridinsäure (IV) (Chinolin α, β Dicarbonsäure), die ihrerseits wieder leicht in eine Chinolinmonocarbonsäure übergeht[1]). Weder Chinolin- noch Pyridincarbonsäuren konnten indes aus dem Akridinharn dargestellt werden.

Durch Oxydation mit Natriumbichromat und Eisessig[2]) oder vorteilhafter mit Chlorkalk und Kobaltnitrat[3]) läßt sich das Akridin in einen sehr beständigen Körper, das Akridon (V), überführen, welches isomer ist mit dem durch Erhitzen von Anilinoakridin mit Salzsäure erhaltenen Oxyakridin (VI)[4]).



Ein solches Oxyakridin war nach Analogie mit dem Verhalten von Benzol, Naphtalin u. a. als Stoffwechselprodukt zu erwarten.

Parallel mit der Menge des verfütterten Akridins stieg die Menge der gepaarten Schwefelsäure im Harn, welcher Umstand sehr für die Umwandlung des Akridins in ein Oxyakridin sprach. Die aus dem Harn isolierte Substanz erwies sich aber bei der Verbrennung als ein höher oxydiertes Produkt des Akridins und mußte entweder ein Dioxyakridin (VII) oder ein Oxyakridon (VIII) sein.



Oxyakridone sind bis jetzt, meines Wissens, chemisch nicht dargestellt, hingegen ist ein Dioxyakridin bekannt. Das Stoffwechselprodukt des Akridins entspricht in seinem Verhalten nicht dem syn-

1) C. Graebe u. H. Caro, Über Akridin. Ber. d. Dtsch. chem. Ges. 13 (1880). S. 99.

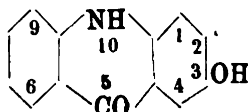
2) C. Graebe u. K. Lagodzinski, Über Akridon. Liebigs Ann. d. Chem. 276 (1893). S. 51.

3) A. Pictet u. E. Patry, Über Phenanthridon. Ber. d. Dtsch. chem. Ges. 26 (1893). S. 1965.

4) E. Besthorn u. W. Curtmann, Über Anilido- und Oxyakridine. Ibidem. 24 (1891). S. 2043.

thetisch durch Kondensation von o-Aminobenzaldehyd mit Phloroglucin dargestellten Dioxyakridin [1]), sondern hat neben den durch die Hydroxylgruppe bedingten Eigenschaften noch den Charakter eines Akridons. Die Substanz besitzt die typische Fluoreszenz der Akridone und bildet, wie diese, und im Gegensatz zu den Oxyakridinen, mit verdünnter Salzsäure keine Salze. Das dargestellte Benzoylprodukt besitzt nur eine Benzoylgruppe, das Stoffwechselprodukt also nur eine Hydroxylgruppe und ist demnach ein Oxyakridon.

Über die Stellung dieser Hydroxylgruppe kann nichts Bestimmtes ausgesagt werden. Analogien zufolge (Nöltingsche Regel) könnte man für die Hydroxylgruppe Parastellung zum Stickstoff erwarten. Das erhaltene Oxyakridon wäre dann ein 5 Keto-3 Oxy-5,10 Dihydroakridin. [2])



Über das Verhalten des Akridins im Tierkörper läßt sich zusammenfassend folgendes aussagen:

Das Vorhandensein der Benzolkerne in demselben bedingt, daß es sich dem Benzol analog verhält und sich unter Sauerstoffaufnahme und Wasseraustritt mit Schwefelsäure paart[3]). (Phenolsauerstoff.) Es ist aber nicht ausgeschlossen, daß es sich als Pyridinderivat zugleich dem Pyridin analog verhält; daß sich im Organismus zuerst Methylakridiniumhydroxyd (II), daraus N-Methylakridon (III) bildet, und daß aus letzterem durch Entmethylierung Akridon (V) entsteht. (Ketonsauerstoff.)

Experimentelles.

Das meist ziemlich stark verunreinigte Akridin des Handels wurde in verdünnter Salzsäure heiß gelöst, die Lösung filtriert und das Filtrat reichlich mit konz. Salzsäure versetzt. Beim Erkalten schied sich salzsaures Akridin aus der goldgelben Lösung in langen

---

1) J. Eliasberg u. E. Friedländer, Über einige Kondensationen des o-Amidobenzaldehyds. Ber. d. Dtsch. chem. Ges. 25 (1892). S. 1759.

2) Herr Dr. F. Ullmann, Genf, welchem ich eine Probe meines Oxyakridons gesandt hatte, teilte mir während der Korrektur mit, daß er denselben Körper synthetisch dargestellt habe, und daß dieser die von mir angenommene Konstitution (p-Stellung des OH zum N) besitze.

3) Über die dieser Paarung zugrunde liegende theoretische Vorstellung vergl. O. Schmiedeberg, Über Oxydationen und Synthesen im Tierkörper. Dieses Archiv, 14 (1881). S. 303.

Nadeln aus. Es wurde aus salzsäurehaltigem Alkohol umkristallisiert, das so gewonnene Präparat im Verhältnis von 1:50 in Wasser gelöst und Kaninchen durch die Schlundsonde in den Magen injiziert. Die Tiere bekamen täglich, je nach der Größe, 0,6 bis 1 g salzsaures Akridin, welches sie längere Zeit hindurch ganz gut vertrugen[1]). Fraßen die Tiere schlecht, so wurde einige Tage mit den Injektionen ausgesetzt. Das Futter der Versuchstiere bestand in Brot und Mohr- oder Zuckerrüben. Die tägliche Harnmenge betrug im Durchschnitt 300 ccm. Der bei diesem Futter normalerweise helle, trübe Urin wurde bei der Akridinfütterung klar und dunkel. Er zeigte, namentlich bei starkem Verdünnen mit Wasser, schön hellblaue Fluoreszenz und konservierte sich lange, ohne zu faulen. Die Reaktion war immer schwach alkalisch. Zucker und Eiweiß konnten nie nachgewiesen werden.

Mit konz. Salzsäure gekocht reduzierte der Harn sehr schwach Fehlingsche Lösung. Ein geringer Teil des Stoffwechselproduktes wird demnach wohl als gepaarte Glykuronsäure ausgeschieden. Die Hauptmenge erscheint aber an Schwefelsäure gebunden. Die Abhängigkeit der ausgeschiedenen gepaarten Schwefelsäure von der Menge des verfütterten Akridins wird durch die Zahlen in folgender Tabelle veranschaulicht.

Dieselben geben das Verhältnis der Gesamtschwefelsäuremenge A im Urin zur Menge der gepaarten Schwefelsäure B an. Das Futter des 2370 g wiegenden männlichen Kaninchens bestand während dieser Versuchsperiode aus 200 g Zuckerrüben und 60 g Brot.

Datum Juli 1903	Verhältnis A/B	Bemerkungen
15.	17,85	Tags zuvor 50 ccm Wasser.
16.	21,30	do.
17.	18,33	do.
18.	3,33	Tags zuvor 0,5 g salzs. Akridin in 50 ccm Wasser.
19.	3,26	do.
20.	3,78	do.
21.	17,81	Tags zuvor 50 ccm Wasser.
22.	3,30	Tags zuvor 1,0 g salzs. Akridin in 50 ccm Wasser.
23.	0,87	do.

Aus der Zunahme der gepaarten Schwefelsäure läßt sich zugleich berechnen, wieviel von dem verfütterten Akridin in dieser Bindung im Harn auftritt.

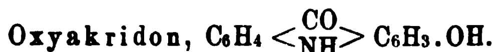
Nach Verfütterung von 1,0 g salzsaurem Akridin werden an Oxyakridon gebundene Schwefelsäure ausgeschieden: 0,0975 g. 1,0 g

1) Die letale Dosis beträgt 1—1,5 g pro kg Kaninchen.

salzsaures Akridin (Mol.-Gew. 215,5) entspricht nahezu derselben Menge, d. h. 0,98 g Oxyakridon (Mol.-Gew. 211). Ein Molekül Oxyakridon verbindet sich mit einem Molekül Schwefelsäure (Mol.-Gew. 98). 0,98 g Oxyakridon brauchen zur Bindung 0,45 g Schwefelsäure. Der ausgeschiedenen Menge von 0,0975 g Schwefelsäure entsprechen also 0,21 g Oxyakridon.

Dies wäre die theoretische Menge Oxyakridon, welche aus dem Harn aus 1,0 g verfüttertem salzsauren Akridin zu erhalten sein müßte, d. h. etwa ein Fünftel des verfütterten salzsauren Akridins findet sich im Harn als Oxyakridon. In Wirklichkeit gelingt es aber nach der unten beschriebenen Methode niemals, diese 20 Proz. des Akridinchlorhydrats in Form von Oxyakridon wiederzugewinnen. Aus 5 g injiziertem salzsaurem Akridin konnte ich etwa 0,2 g des Oxydationsprodukts erhalten, was einer Ausbeute von nur 4 Proz. entspricht.

Es wurde nach der von Baumann [1]) angegebenen Methode versucht, die Oxyakridonschwefelsäure $C_6H_4 <^{CO}_{NH}> C_6H_3 . O . SO_2 . OH$ als Kalisalz zu isolieren, was jedoch nicht gelang.



Oxyakridon, $C_6H_4 <^{CO}_{NH}> C_6H_3 . OH$.

Der Harn wurde unter Zusatz von konzentrierter Salzsäure auf ein Drittel seines Volumens eingedampft und mit alkoholhaltigem Äther ausgeschüttelt. Der Äther nimmt das Oxyakridon mit gelber Farbe auf und zeigt prachtvoll hellblaue Fluoreszenz. Nachdem der Äther gewaschen war, wurde er abdestilliert und der im Kolben befindliche Krystallbrei mit wenig heißem Alkohol in ein Becherglas gespült. Die ausgeschiedenen Krystalle wurden auf ein Filter gebracht und mit Alkohol kalt gewaschen. Das aus heißem Alkohol wiederholt umkrystallisierte Präparat wurde bei gewöhnlicher Temperatur im Vakuumexsiccator über Schwefelsäure getrocknet, und lieferte folgende analytische Daten:

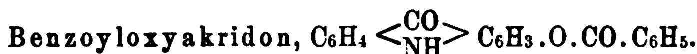
1. 0,1457 g Substanz gaben: 0,3956 g CO_2, 0,0600 g H_2O.
2. 0,1190 g " " 0,3230 g CO_2, 0,0491 g H_2O.
3. 0,1440 g " " 8,75 ccm. N. (742,5 mm, 18⁰).

$C_{13}H_9NO_2$.	Ber. C: 73,88.		H: 4,34.	N: 6,65.
	Gef. C: 74,05.	73,95.	H: 4,57. 4,58.	N: 6,88.

Das Oxyakridon krystallisiert aus Alkohol in prismatischen Nadeln, welche oft büschelförmig vereint sind. Die Krystalle besitzen gelbe Farbe und braungrünen Oberflächenglanz. Der Schmelzpunkt liegt bei 327—330 ^{0} (unkorr.). Die Substanz löst sich sehr wenig in

1) E. Baumann, Über die Ätherschwefelsäuren der Phenole. Zeitschr. f. phys. Chem. 2 (1879). S. 335.

heißem Wasser und in verdünnter Salzsäure, mehr in heißer konzentrierter Salzsäure, aus welcher sie beim Erkalten krystallinisch ausfällt. Die Substanz löst sich leicht in verdünnten Alkalien, auch in Natriumkarbonat, und wird aus diesen Lösungen durch Säuren wieder ausgefällt. Kalter Äthylalkohol löst ziemlich wenig, heißer Alkohol nicht reichlich. Ebenso verhält sich Amylalkohol. In diesen beiden Alkoholen ist die Fluoreszenz rein hellblau. Die Substanz ist nahezu unlöslich in Benzol und Chloroform; sehr wenig löslich in Äther und Essigester, besser in Aceton. Die Fluoreszenz dieser Lösungen ist blaßviolett. Eisessig löst geringe Mengen ohne Fluoreszenz. Schön grüne Fluoreszenz besitzt die Lösung in konzentrierter Schwefelsäure, und diese bleibt auch beim Verdünnen der Lösung mit Wasser bestehen. Die Farbe aller Lösungen ist rein gelb, nur die Lösungen in Alkalien besitzen gelbbraune Farbe.



Benzoyloxyakridon, $C_6H_4 <^{CO}_{NH}> C_6H_3.O.CO.C_6H_5$.

Beim Schütteln der Lösung des Oxyakridons in verdünnter Natronlauge mit Benzoylchlorid bildete sich sofort ein graugelber Niederschlag; derselbe wurde mit Wasser und kaltem Alkohol gewaschen und aus heißem Aceton und Alkohol verschiedene Male umkrystallisiert. Die Verbrennung der im Vakuumexsiccator über Schwefelsäure getrockneten Substanz ergab:

0,1100 g Substanz: 0,3055 CO_2, 0,0470 H_2O.

$C_{20}H_{13}NO_3$. Ber. C: 76,20. H: 4,1
Gef. C: 75,74. H: 4,74.

Die Werte für ein Dibenzoyldioxyakridin wären:

$C_{27}H_{17}NO_4$. Ber. C: 77,3. H: 4,1.

Das Benzoylprodukt krystallisiert aus der Alkohollösung in warzigen Aggregaten, welche makroskopisch aus derben Prismen zu bestehen scheinen, sich aber unter dem Mikroskop in ein Haufenwerk feiner verfilzter Nadeln auflösen. Die Krystalle sind kaum gelblich gefärbt. Der Schmelzpunkt liegt bei 265° (unkorr.). Die Substanz ist unlöslich in Wasser und verdünnter Salzsäure, mit dunkelgelber Farbe löslich in heißer verdünnter Natronlauge. Sie ist mit blaßgelber Farbe ziemlich gut löslich in heißem Alkohol und Aceton; die Lösungen besitzen blaßviolette Fluoreszenz. In Äther und Benzol ist das Produkt unlöslich, kaum löslich in Chloroform, etwas reichlicher in Eisessig. Auch diese Lösungen besitzen violette Fluoreszenz. Konzentrierter Schwefelsäure gegenüber verhält sich das Benzoylprodukt, wie das Oxyakridon selbst.

XXVIII.

Über den Einfluss der Herzbigeminie auf die Blutcirculation.

Eine kritisch-experimentelle Studie.

Von

Dr. S. Salaghi,

Professor der physikalischen Therapie an der k. Universität Bologna.

I. Mitteilung.

(Mit 6 Abbildungen und Tafel VII—IX.)

In früheren Mitteilungen habe ich ausführlich das verschiedene Aussehen, das der Pulsus bigeminus speziell mit Bezug auf die Größe der Extrapulse darbietet, behandelt, und zwar je nachdem die verfrühte Systole vom linken Ventrikel ihren Ausgangspunkt nimmt, oder aber von den anderen Herzabschnitten.

Im ersteren Falle — erschwerte beziehungsweise ungenügende Entleerung der linken Herzkammer — hängt die Größe der schwächeren Pulswellen hauptsächlich ab von der Kontraktionskraft des linken Ventrikels und dem gleichzeitig in der Aorta herrschenden Drucke und ist hoch, mäßig oder klein, je nach dem Grade und der Energie der Kontraktion selbst, wie bei Arteriosclerose usw. Sie kann demgemäß als eine Funktion der Systole des linken Ventrikels angesehen werden.

Im zweiten Falle ist sie hauptsächlich eine Funktion der vorangehenden unvollkommenen Kammerdiastole und ist infolgedessen immer sehr gering, ganz unabhängig vom Grade und der Kraft der Kammersystole, ja es fällt sogar der Widerspruch auf zwischen der nicht herabgesetzten Herzaktion und dem Unvermögen der entstandenen Blutwelle, die Arterien zu erweitern, wie bei Mitralfehlern usw.

So entsteht und erklärt sich auch das bekannte Symptomenbild der Scheinhemisystolie — ein fühlbarer Puls auf zwei Herzschläge — das in den letzten drei Dezennien zu so vielen Diskussionen Anlaß gegeben hatte. Die Frage war noch immer nicht gelöst, da es nicht einmal den jüngsten Gegner der Leydenschen Hypothese — ungleichzeitige Kontraktion beider Herzkammern — plausibel erschien,

daß die wenn auch zweifellos in der Mehrzahl der Fälle vorhandene Extrasystole Alles zu erklären vermöge. Und so hatte denn Hering[1]) in der Annahme, daß es außer der Herzbigeminie noch der Mitwirkung eines anderen Faktors bedürfe, vorgeschlagen, jenen Symptomenkomplex unter dem Namen „Pseudohemisystolie“ beizubehalten. Zufolge der von mir gegebenen Erklärung aber handelt es sich auch hier ausschließlich um Herzbigeminie und ist es keineswegs notwendig, zur Erklärung des Phänomens die Mitwirkung anderer Faktoren anzunehmen. Hiemit erscheint nun das Problem der Scheinhemisystolie endgültig gelöst.

Die obengenannten Differenzen, die in der Form des P. bigeminus je nach dem verschiedenen Ausgangspunkte der Extrasystole zum Ausdruck kommen, waren von mir vorhergesehen, durch logische Gründe[2]) erklärlich gemacht, und finden weiter ihre Bestätigung bei der Übersicht des Materiales aus der Literatur über die Herzarhythmie bei Rekonvaleszenz nach akuten fieberhaften Krankheiten[3]) und bei anatomisch bedingten Herzaffektionen[4]).

Besonders bei den Herzaffektionen trifft unser Kriterium zu, weil hier das Auftreten von verfrühten Systolen sich leicht durch den mechanischen Reiz erklärt, dem manche Herzabteilung infolge der abnormen Verhältnisse des intracardialen Druckes ausgesetzt ist. Glücklicherweise sind Wenckebach[5]) und Hering[6]) über diesen Punkt einig.

Um die beiden so geschaffenen Haupttypen von Pulsunregelmäßigkeit im Einklange mit meiner Auffassung kurz zu benennen, machte ich den Vorschlag, den ersten Typus als Pulsus bigeminus oder extrasystolicus linksseitigen Ursprunges, den

1) H. E. Hering, Über Pseudo-Hemisystolie beim Menschen. Prager med. Wochenschr. 1896. Nr. 6 u. 8.

2) S. Salaghi, Riordinamento del capitolo sulle alloritmie cardiache (aritmie regolari) e spiegazione della emisistolia apparente. — Rivista critica di Clinica medica. 1903. Nr. 49.

3) S. Salaghi, Über die Herzarhythmie der Rekonvaleszenten mit besonderer Berücksichtigung der Herzarhythmie im Kindesalter. Einleitung zu eigenen physikalischen Untersuchungen über die Herzarhythmie. Monatsschr. f. Kinderheilkunde. Bd. III. Nr. 1. April 1904.

4) S. Salaghi, Über das Wesen verschiedener Störungen des Herzrhythmus. Berliner Klinik. Sammlung klinischer Vorträge. H. 192. Juni 1904.

5) K. F. Wenckebach, Zur Analyse des unregelmäßigen Pulses. Zeitschr. f. klin. Medizin. Bd. XXXVI. H. 3—4. S. 198.

6) H. E. Hering, Die myoerethischen Unregelmäßigkeiten des Herzens. Prager med. Wochenschr. 1901. Nr. 1—2 (Sonderabdruck S. 15). — Idem, Über kontinuierliche Herzbigeminie. Deutsch. Archiv f. klin. Med. Bd. 79. S. 186.

zweiten als P. bigeminus rechtsseitigen Ursprunges zu bezeichnen.

Mit einem allgemeineren Ausdrucke könnten beide Haupttypen unterschieden werden, wenn man den einen als systolischen, den anderen als diastolischen bezeichnet. Auf diese Weise würde man in die Klassifikation auch andere Arten von Pulsunregelmäßigkeiten mit einbeziehen, wie z. B. die Fälle, bei denen P. deficiens oder auf Herzalternans beruhender P. alternans zur Beobachtung gelangt. Diese letzteren wären dem systolischen Typus zuzuzählen, da für die fehlenden oder schwächeren Pulse nicht die vorhergehende Diastole des linken Ventrikels, sondern seine entweder ganz fehlende oder schwache Systole verantwortlich zu machen ist. Obengenannte Klassifikation würde zugleich manche durch Nerveneinfluß hervorgerufene Pulsunregelmäßigkeiten umfassen.

Betrachtet man die Herzarhythmie von diesem neuen Standpunkte aus, so kann man von den vielfachen Fragen, die auf diesem Gebiete — wie aus den neuesten Publikationen besonders von Hering und Wenckebach ersichtlich — noch unerledigt sind, absehen, und dadurch wird die Möglichkeit gegeben, sozusagen, auf einem neutralen Gebiete zu arbeiten.

Auf dieser Grundlage nun habe ich vor kurzem experimentelle Untersuchungen über den Mechanismus der Extrasystole eingeleitet, die ich im folgenden beschreiben will, und deren Ergebnisse mit den entsprechenden klinischen Beobachtungen verglichen werden sollen.

Diese Untersuchungen wurden neulich an einem schon vor langer Zeit von mir konstruierten Modell [1]), dessen nähere Beschreibung ich der Kürze halber unterlasse, (Tafel VII) [2]) ausgeführt; das Resultat derselben kann als ein Beitrag zur medizinischen Physik für die Erklärung so manchen Problems, das für den Kliniker von Interesse ist, gute Dienste leisten.

Erklärung der Tafel VII.

Schematische Zeichnung des Kreislaufsmodelles, in welcher der größeren Klarheit wegen unwesentliche Bestandteile fortgelassen, manche anders gestellt wurden; so z. B. wurden die Venengebiete

1) Relazione sullo Schema del circolo Salaghi. Bullettino delle Scienze mediche. 1889. Nr. 2. — S. Salaghi, Schema del circolo sanguigno. Raccoglitore medico. 1891.

2) Das Kreislaufsmodell hat seither bedeutende Änderungen und Verbesserungen erfahren, die zwar noch nicht publiziert, aber in der Tafel VII bereits dargestellt sind.

in ein viel höheres Niveau versetzt, als ihnen tatsächlich zukömmt. Noch andere Bestandteile wurden der Kürze wegen nicht beschrieben.

Fig. 1. *Vs* = Ventriculus sinister (Kautschukbeutel). *III* = Graduator seiner Tätigkeit. *As* = Atrium sinistrum. *M* = Mitralis. *Sa* = Semilunares aortae. Insufficienz der Klappen und Stenose der Ostien werden erzeugt und graduiert mittels der in der Figur ersichtlichen, oben und unten von der Ventilvorrichtuug befindlichen Schrauben. Dieselbe Anordnung haben die Klappen der rechten Herzhälfte. *Aa* = Aorta (Kautschukrohr, wie bei allen anderen Gefäßen des Kreislaufsmodells). — Abteilung des großen Kreislaufs mit geringeren Widerständen. *Aa,* = Arterienast. *Ca,* = Capillargebiet, dessen Widerstände durch eigentümlich konstruierte Hähne (5,5) geregelt werden; die Weite des Lumens derselben ist mittels Schraube regulierbar. *Va,* = Körpervene. — Abteilung des großen Kreislaufs mit höheren Widerständen. *Aa,,* = Arterienast. *Ca,,* = Capillargebiet. *Va,,* = Körpervene mit Klappe *vv* versehen. *Va* = Gemeinsamer Stamm der Körpervenen. *Vd* = Ventriculus dexter (Kautschukbeutel). V (5) = Graduator seiner Tätigkeit. *Ad* = Atrium dextrum. *T* = Tricuspidalis. *Sp* = Sigmoideae pulmonales. *Ap* = Arteria pulmonalis. *Cp* = Capillargebiet der Lungen, dessen Widerstände ebenfalls durch Schrauben (5, 5) regulierbar. Es ist im Behälter *G* wasserdicht eingelassen, der mit einem Oncographen (Volumsmesser) *N* in Verbindung steht. *Vp* = Venae pulmonales. — Vorrichtung zur direkten Einwirkung auf die Gefäße von außen her. *A* = Pumpe ohne Ventile. *C* = Graduator ihrer Tätigkeit. *D* = Metallrohr (in der Figur abgebrochen), vermittels dessen die Pumpe *A* bei ihrer Diastole Flüssigkeit aus dem Behälter *E* schöpft, und in das sie bei ihrer Systole ihren Inhalt hineinpreßt. Im Behälter ist ein Abschnitt des Kreislaufsystems wasserdicht eingeschlossen, so daß er auf diese Weise entweder einer kontinuierlichen oder abwechselnden Erweiterung und Verengerung der Gefäße unterworfen werden kann. Seine Volumsänderungen werden durch den Oncographen *M* angezeigt. Die Aktion dieses Verfahrens kann noch dadurch mannigfaltiger gestaltet werden, daß die Klappe *F*, die nach Belieben umkehrbar ist, es erlaubt, gleichzeitig mit den von außen erzeugten abwechselnden Systolen und Diastolen der Gefäße, als Grundeffekt eine vorwiegende Erweiterung bezw. Verengerung der letzteren zu erhalten. *III, IV, V, VI, VII, B* (Excenter) = Teile des Apparates zur Übertragung und Verteilung der motorischen Kraft an beide Herzkammern *Vs, Vd* und an die Pumpe *A*. Die Vorhöfe besitzen nicht die ihnen zukommende aktive Systole.

Fig. 2. *Al* = Ventil mit Zubehör zur automatischen Absorption der Flüssigkeit, wenn aus irgend einem Grunde in einem Teile des Kreislaufsystems eine Stauung eintritt, eingeschaltet in den großen Kreislauf.

Fig. 3. *El* = Ventil mit Zubehör zur automatischen Austreibung von Flüssigkeit, wenn der Aortendruck zu hoch wird, eingeschaltet in den großen Kreislauf.

Fig. 4. Registrierapparat. *a, b, c, d* = Verbindungen (in der Figur abgebrochen) mit den Arterien und Venen der beiden Kreislaufsysteme. 1, 2, 3, 4 = Verbindungen (in der Figur abgebrochen) mit den beiden Oncographen *M, N* und den Vorrichtungen zur Absorption und Austreibung de Flüssigkeit *Al, El.*

Die wichtigsten Merkmale, durch welche sich das vorliegende Kreislaufsmodell von anderen vorher und nachher konstruierten unterscheidet, sind die folgenden:

1. Bedeutende Entwicklung der peripheren Kreislaufsbezirken, und besonders ein viel größeres Strombett, zugleich mit viel niedrigeren Widerständen, in den beiden Venengebieten im Vergleiche zu den entsprechenden Arteriengebieten.

2. Variabilität in dem Flüssigkeitsinhalt des ganzen Circulationssystemes und zwar in dem Maße, als zwischen dem Drucke in der Aorta und dem in den Körpervenen Veränderungen auftreten. Es wäre dies als eine Nachahmung dessen zu betrachten, was in pathologischen und in geringem Grade auch in physiologischen Zuständen im Organismus vorkommt. Diese Variabilität findet nur dann im Modelle statt, wenn die beiden Vorrichtungen zur automatischen Zu- und Abfuhr der Flüssigkeit in Tätigkeit gesetzt werden. Sonst ist die Flüssigkeitsmenge, wie dies bei den hier beschriebenen Versuchen der Fall war, eine konstante.

3. Nachahmung der von der Peripherie aus auf die Gefäße wirkenden Einflüsse wie bei Massage, Gymnastik, Exocard Salaghis (das letztere wirkt besonders auf das Pfortadersystem. Indication bei Plethora abdomin. usw.). Die verschiedenen mechanischen Wirkungen dieser Heilmethoden auf die Zirkulation hängen zum großen Teile von der Entwicklung und Disposition der einzelnen Bestandteile des peripheren Kreislaufs d. h. Arterien-Capillar-Venengebiete, ab; das wurde hier soweit als möglich im Modell nachgeahmt. In den hier beschriebenen Versuchen war diese Vorrichtung für äußerliche Einwirkung auf die Gefäße ausgeschaltet, indem der Graduator der Pumpe A auf 0 gestellt wurde.

Die hier abgebildete, von mir nur für Studienzwecke konstruierte, Apparat ist 2,55 m lang 1,50 m breit und 1,64 m hoch. Sein Gewicht beträgt ca. 1500 kg.

Selbstverständlich maße ich mir nicht an, durch dieses neue Verfahren das klinische Phänomen der Herzbigeminie reproduzieren zu wollen, ich suchte nur gesondert die mechanischen Effekte zu studieren, die der gestörte Rhythmus an und für sich auf die Zirkulation hervorbringt, und welche Differenzen man je nach dem Ausgangspunkte der Extrasystole konstatiert. Nun ist für eine solche Untersuchung der beste Weg der des physikalischen Experimentes, da im lebenden Organismus gar zu viele andere von Moment zu Moment wechselnde Bedingungen vorhanden sind, als daß es im

Tierexperiment möglich wäre, auseinanderzuhalten, was diesen selbst zugehört oder was vom extrasystolischen Rhythmus abhängig ist. Die häufigen Erläuterungen, die man hie und da im Texte in bezug auf die beobachteten Phänomene finden wird, haben ihren Grund gerade in der großen Leichtigkeit, mit der man dieselben hier analysieren kann, da sie in sehr einfacher Weise unter unsern Augen sich abwickeln.

Das bei den Versuchen eingeschlagene Verfahren, dessen Details ich der Kürze wegen übergehe, ist folgendes: Zunächst werden durch einen Klappenfehler oder ein anderes Stromhindernis die bekannten Störungsbilder im Kreislauf hervorgerufen. Hierauf wird, während die Zirkulation unter jenen abnormen Verhältnissen ihren Fortgang nimmt, der Rhythmus verändert, indem man verfrühte von längeren Diastolen gefolgte Systolen hervorruft. So tritt die Bigeminie unter denselben fundamentalen hydraulischen Bedingungen auf, wie dies im kranken Organismus geschieht. Meistens sind die Bigemini unverkürzte, wo sie verkürzt sind, wird unten besonders hervorgehoben. Meine Absicht war hier, hauptsächlich die Schwankungen des Druckes in den verschiedenen Kreislaufsbezirken zu studieren, wobei auf die Nachahmung von geringfügigen Einzelheiten der Pulsbilder kein Gewicht gelegt wurde.

Um den Effekt der Rhythmusänderungen auf die Circulation besonders mit Rücksicht darauf, ob die letztere in günstigem oder ungünstigem Sinne beeinflußt wird, zu beurteilen, muß man sich natürlich die verschiedenen jedem einzelnen Experiment zukommenden Bedingungen vor Augen halten. Im allgemeinen kann man sagen, daß eine Stauung und Drucksteigerung stromaufwärts von einem jedem dem Strome sich entgegenstellenden Hindernisse eintritt, mag dasselbe von einem Klappenfehler verursacht sein, oder aber in der Peripherie des Kreislaufes seinen Sitz haben und dort erhöhte Widerstände hervorrufen. Das Entgegengesetzte beobachtet man stromabwärts vom Hindernisse.

Jetzt ist ohne weiteres verständlich, daß die Zunahme der Stauung und des Druckes in jenem schon geschädigten Gefäßbezirke einer Schädigung der Circulation gleichkommt. Im Gegensatz hiezu stellt eine Entlastung desselben Gefäßbezirkes, vorausgesetzt, daß es sich nicht um eine Verschiebung der Stauung gegen die stromaufwärts gelegenen Abteilungen handelt, einen Vorteil dar. An dieses Kriterium will ich mich bei der Prüfung der Kurven halten, werde jedoch nur gut wahrnehmbare Differenzen in Rechnung ziehen.

Die Nachahmung der Herzbigeminie wurde hier bei erhöhten

Widerständen bald im kleinen, bald im großen Kreislaufe vorgenommen. Der so entstandene P. bigeminus entspricht im ersteren Falle dem diastolischen Typus, im letzteren dem systolischen Typus der obenerwähnten Klassifikation.

Um diejenige Abart des P. bigeminus, bei der die Größe der Extrapulse vornehmlich eine Funktion der vorhergehenden Diastole des linken Ventrikels ist — den diastolischen Typus der Klassifikation — nachzuahmen, habe ich eine Insufficienz und Stenose der Mitralis (Fig. 1)[1]) gewählt. Aortensystem normal. In einem solchen Falle machen sich die Folgeerscheinungen des Herzfehlers, Stauung und Drucksteigerung nämlich, bis über den linken Vorhof hinaus an dem Lungenkreislauf fühlbar, und dadurch wird die Funktion der rechten Herzhälfte beeinträchtigt.

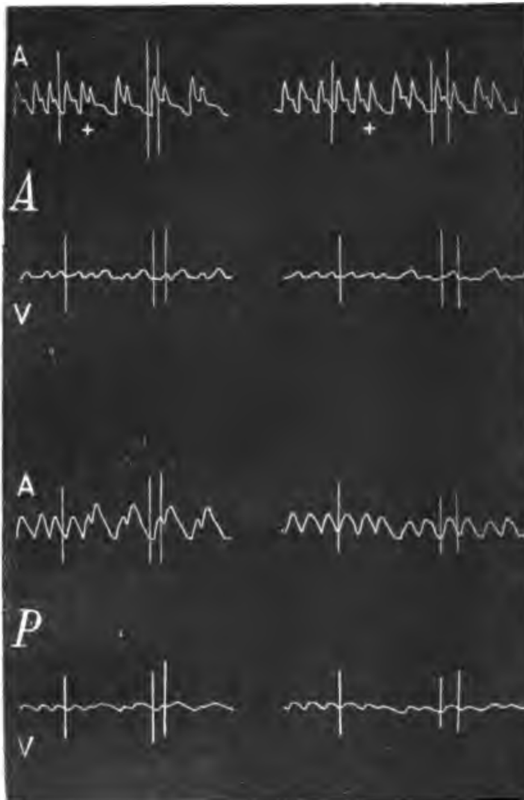


Fig. 1. Insufficienz u. Stenose der Mitralis.
A = Aortensystem. *A* = Aorta. *V* = Körpervenen.
P = Kleiner Kreislauf. *A* = Pulmonalarterie.
V = Lungenvenen.
+, + = Eintretende Herzbigeminie bei in den beiden Kurven der Figur verschiedener Verfrühung der Extrasystole.

Indem unter solchen abnormen Zuständen der bisher zu regelmäßige Rhythmus bei + in einen Bigeminus mit stark verfrühten Systolen umschlägt (vide I Kurve der Fig. 1), sieht man

1) Für die geringen Ungleichmäßigkeiten in der Länge der Pulsperioden ist nicht die durch ein Metronom geregelte Herzaktion, sondern das Kymographion verantwortlich zu machen, dessen Gang kein vollkommen gleichmäßiger war. Dies gilt auch für die folgenden Kurven.

in der Arterienpulskurve die bekannten dem diastolischen Typus des P. bigeminus eigenen Merkmale erscheinen. Die verfrühte Pulsation ist schwach und zweifellos abhängig von der vorangehenden inkompletten Diastole des linken Ventrikels, da ja die Systole kräftig — wie gewöhnlich — ist. Es folgt die kompensatorische Pause, nach welcher ein kräftigerer Pulsschlag, als die regelmäßigen Pulsschläge, erscheint, weil der Ventrikel während der verlängerten Diastole sich reichlich mit Blut gefüllt hat. Hierauf beginnt das alte Spiel von neuem und setzt sich weiter fort. Es ist dies eine Nachahmung der klinischen Bigeminie in ihren Hauptzügen. Bloß eine scheinbare Abweichung ist vorhanden, und diese besteht darin, daß bei der klinischen Bigeminie die stark verfrühten Pulsationen noch schwächer, ja manchmal geradezu verschwindend klein sind, was seinen Grund darin hat, daß die Extrasystolen zu nahe an der refraktären Phase des Herzens einsetzen. Diese letztere ist im Kreislaufsmodell nicht vorhanden, und deswegen erscheinen hier die stark verfrühten Extrapulse größer als die natürlichen Extrapulse. Diese Erscheinung, die sowohl im großen als auch im kleinen Kreislaufe vorkommt, stellt keinen wirklichen Fehler vor. Dies gilt auch für alle folgenden Kurven, bei denen die Extrapulswellen sehr verfrüht in Erscheinung treten, nicht aber für diejenigen, wo sie verspätet auftreten.

Entgegengesetzte Charaktere bietet die Kurve der Pulmonalarterie dar, wo der Extrapuls sehr groß ist. Daß derselbe nicht so gering ist wie in der Aorta, erklärt sich leicht bei der Überlegung, daß die vorhergegangene Diastole des rechten Ventrikels, wenn auch vorzeitig unterbrochen, so doch nicht unvollkommen war. Aber daß er gar so bedeutend groß ist, hat einen anderen Grund und zwar liegt derselbe darin, daß die Extrapulswelle außer den sonst vorhandenen ein neues Hindernis angetroffen hat, gegen welches der rechte Ventrikel ankämpfen mußte. In der Tat wurde durch die inkomplette Diastole der linken Herzkammer der Abfluß aus den Lungenvenen verhindert, wie man dies aus den Vergleichslinien der Kurve ersehen kann, und infolge davon in ihnen die Stauung vermehrt.

Wie man sieht, erzeugt die Extrasystole verschiedene Wirkungen in beiden Kreislaufssystemen, in dem einen derselben ist die Systole beziehungsweise die vollkommene Entleerung des entsprechenden Ventrikels erschwert, in dem anderen ist die Diastole des Ventrikels infolge der Extrasystole selbst geschädigt. Es entsteht so eine Art von abwechselnder Efficacität in der Funktion beider Herzhälften.

Kurz, der Endeffekt des Eintretens der Herzbigeminie war der, daß im Lungenkreislaufssystem eine Steigerung der schon vorhandenen Stauung entstand, so daß die Zirkulationsverhältnisse sich weit ungünstiger gestaltet haben.

Anders ist das Bild, das sich uns in der zweiten Kurve der Fig. 1 darbietet. Alle anderen Kreislaufsverhältnisse sind unverändert, — der bestehende Herzfehler: Insufficienz und Stenose der Mitralis, nur treten die Extrasystolen verspätet ein. Da die unterbrochene Diastole verlängert ist, so vollzieht sich die Wiederfüllung des linken Ventrikels weniger unvollständig, der Abfluß aus den Lungenvenen ist erleichtert, in der Aorta sind die Extrapulse größer geworden. Das Resultat ist eine Entlastung des kleinen Kreislaufes, während gleichzeitig das Bild der abwechselnden Efficacität in der Funktion beider Herzhälften verschwunden ist.

Bemerkenswert ist die Änderung, die mit der Form des Arterienpulses vorgeht, der nach dem Aussehen eines echtes Bigeminus, das er in der ersten Kurve hatte, hier fast den Charakter eines P. pseudoalternans annimmt, da der Beginn der großen und kleinen Pulse fast in einem Niveau liegt. Aber hier hängt die Ähnlichkeit mit einem P. pseudoalternans nicht ab von einer durch sonstige Ursachen bedingten Extraverspätung der Extrapulswelle, sondern von der Verspätung im Einsetzen der Extrasystole selbst. Die Extrapulse werden dadurch größer, während dies nicht der Fall ist, wenn es sich nur um die Extraverspätung im Sinne Herings[1]) handelt.

Wir haben somit verschiedene Wirkungen auf die Zirkulation je nach dem Zeitpunkte, in welchem die Extrasystole entsteht. Ist dieselbe sehr verfrüht, dann werden die schon ohnedies durch den bestehenden Herzfehler geschädigten Kreislaufsverhältnisse noch mehr erschwert; ist sie so verzögert, daß sie dem Pulse fast das Gepräge eines P. alternans gibt, so scheinen die Kreislaufsverhältnisse sich zu bessern. Dem Wesen nach nicht verschiedene Resultate wurden bei Herztrigeminie (Fig. 2 u. 3) erhalten. Einige Trigemini sind hier verkürzt. Die beiden Kurven der Fig. 1 repräsentieren ungefähr die entgegengesetzten Extreme dieser Verschiedenheit in der Wirkung der Extrasystole. Man kann den Verlauf des Phänomens besser verfolgen, wenn man eine Serie von mehreren Kurven, in denen das Einsetzen der Extrasystole immer später erfolgt (Taf. VIII), miteinander vergleicht.

---

1) H. E. Hering, Über den Pulsus pseudoalternans. Prager med. Wochenschrift. 1902. Nr. 19 u. 20.

Ich möchte noch auf den Umstand aufmerksam machen, daß diese Resultate des physikalischen Experimentes mit der klinischen Erfahrung in Übereinstimmung sind. In einigen Fällen von Arhythmie dieser Art wurde eine Besserung im Zustande der Kranken gleichzeitig mit der Verspätung und entsprechenden Vergrößerung der Extrapulse beobachtet (Fälle von Bozzolo[1]) und Schreiber[2])). Fälle, die diesen letzteren Beobachtungen widersprechen, sind in der Literatur nicht bekannt, daher steigt der Wert dieser Übereinstimmung zwischen physikalischem Experiment und klinischer Beobachtung.

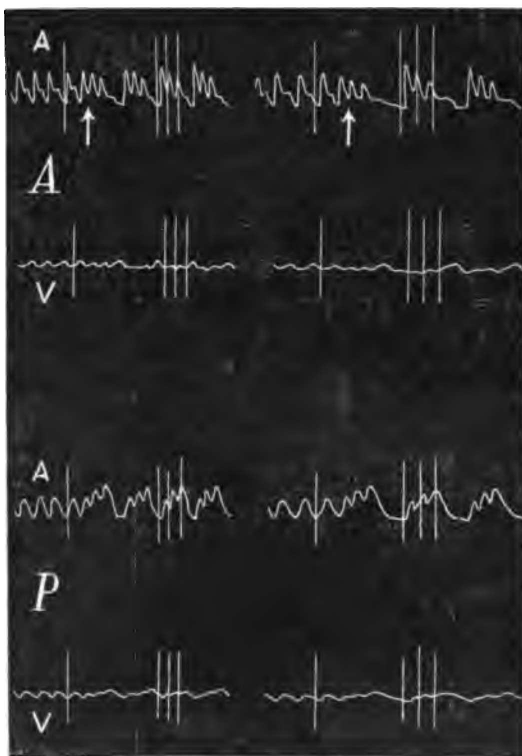


Fig. 2. Insufficienz u. Stenose der Mitralis ↑, ↑ — Eintretende Herztrigeminie bei stark verfrühten Extrasystolen. Verkürzte Trigemini in der ersten, unverkürzte in der zweiten Kurve.

Noch markanter wird diese Übereinstimmung, wenn wir die vorliegenden Tatsachen nach den beiden Richtungen hin näher ins Auge fassen.

Das Bild der Scheinhemisystolie in seinen Hauptzügen ist von selbst im Experiment hervorgetreten, wie dies aus der ersten Kurve der Fig. 1 ersichtlich ist. Es genügte, die Extrasystole unter bestimmten abnormen Kreislaufsbedingungen, wie man sie auch im wesentlichen im Tierorganismus antrifft, entstehen zu lassen, um das Phänomen hervorzurufen. Und hier war — man achte wohl darauf — die Kleinheit der Extrapulse der Aorta sicherlich von der

1) C. Bozzolo, Doppio impulso cardiaco e doppio polso delle vene. Archivio par le Scienze mediche. 1876.

2) J. Schreiber, Über den Pulsus alternans. Eine klinisch-experimentelle Studie. Dieses Archiv. Bd. VII (1877).

vorhergehenden ungenügenden Diastole der linken Herzkammer abhängig, da die Systole stark — wie gewöhnlich — war.

Die fundamentale Tatsache, die infolge Einsetzens der Extrasystole auch im Experiment hervortrat, daß nämlich wegen vorzeitiger Unterbrechung der Diastole die linke Herzkammer im Augenblicke der verfrühten Systole nicht die Zeit gehabt habe, sich hinreichend zu füllen, um in die Aorta eine ausgiebige Stromwelle treiben zu können, während hingegen die rechte Kammer gerade in diesem Augenblicke überfüllt war, wird jetzt auch als für die entsprechenden klinischen Fälle geltend von den Autoren allgemein angenommen. Sie wird auch von den hervorragendsten Vertretern der beiden einander gegenüberstehenden Parteien zugegeben, d. h. sowohl von den Gegnern (Riegel, Hering), als auch von den neueren Anhängern (Murri) der Hemisystolie, wenn auch über diesen Punkt die größte Uneinigkeit unter ihnen zu herrschen scheint. Man kann sagen, daß jene Tatsache die Basis des in Rede stehenden Symptomenkomplexes ist, welches immer auch die Ursache sei — Herzfehler oder etwas anderes —, die sein Erscheinen hervorruft.

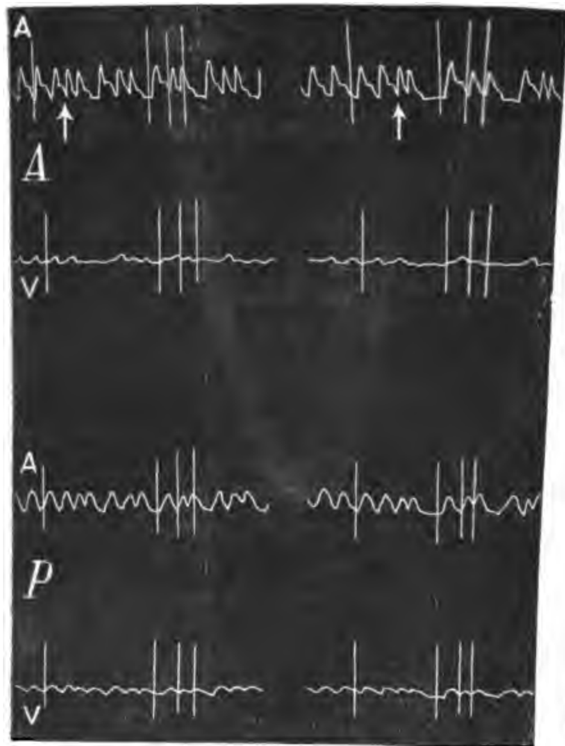


Fig. 3. Insufficienz u. Stenose der Mitralis. ↑, ↑ — Eintretende Herztrigeminie bei etwas verspäteten Extrasystolen. Verkürzte Trigemini in der ersten, unverkürzte in der zweiten Kurve.

Diese Art von abwechelnder Efficacität in der Funktion beider Herzkammern hatte Grocco[1]) schon seit 1885 als Scheinhemisystolie bezeichnet, ohne indessen über die einfache Konstatierung

1) P. Grocco, Di una apparente emisistolia cardiaca e di una nuova forma di polso capillare. Gazzetta medica italiana, Lombardia. 1885. Nr. 7.

der Tatsache hinauszugehen. Nach ihm hat sich Murri[1]) besonders mit dem Mechanismus dieser Erscheinung befaßt, die er „funktionelle Hemisystolie" nannte. Er behauptete, sie hätte an und für sich die Bedeutung einer natürlichen Kompensation, ohne welche in manchen schweren Fällen von Herzkrankheit die Blutcirculation nicht fortdauern könnte. So wiederholte er das vorher von Leyden betreffs der ungleichzeitigen Kontraktion beider Ventrikel Gesagte.

Ich will davon weiter unten sprechen; hier sei nur vorläufig bemerkt, daß er schon einfach wegen der Annahme dieses Phänomens allen Ernstes sich im Gegensatz zu den Gegnern der Hemisystolie, Riegel und Hering, zu befinden glaubte, während dies in Wirklichkeit keineswegs der Fall ist. In der Tat hatte Hering demselben Symptomenbilde den Namen „Pseudo-Hemisystolie" gegeben. Fußend auf einem von ihm berichteten Fall von Insufficienz und Stenose der Mitralis, der durch relative Insufficienz der Tricuspidalis kompliziert war, drückt er sich folgendermaßen aus[2]): „Da der rechte Ventrikel einerseits in seinem dilatierten Zustande sich nicht ebenso ausgiebig als normalerweise entleeren, andererseits bei jeder Diastole rascher und stärker von dem doppelt gespeisten Vorhofe gefüllt werden wird, so ist es begreiflich, daß auch beim verfrühten Eintritte einer Systole der rechte Ventrikel über eine genügend große Blutmenge verfügt", während der linke noch nicht genügend gefüllt ist, um in die Aorta eine ausgiebige Welle zu treiben. Dieselben Verhältnisse werden ungefähr auch von Riegel[3]) angenommen, so daß schließlich — will man die Sache nicht dem Scheine, sondern ihrem Wesen nach beurteilen — zwischen Murri und den beiden anderen Autoren über diesen Hauptpunkt doch keine Meinungsdifferenz besteht, und es lediglich in einem Mißverständnisse liegen muß, daß der erstere gegen die beiden anderen gar so loszieht, als ob sie zu ihm im schärfsten Gegensatze stünden.[4])

---

1) A. Murri, La digitale, la frequenza del polso e il bigeminismo cardiaco nei cuori malati. Bullettino delle Scienze mediche. 1887. No. 1—2. — Idem, Bigeminismo clinico e bigeminismo sperimentale. Rivista critica di Clinica medica. 1901. Nr. 22.

2) H. E. Hering, Über Pseudo-Hemisystolie beim Menschen. Prager med. Wochenschr. 1896. Nr. 6 u. 8. S. 84.

3) F. Riegel, Zur Lehre von der Herzirregularität und Incongruenz in der Tätigkeit der beiden Herzhälften. Wiesbaden 1891. S. 55—56 u. 61.

4) A. Murri, Bigeminismo clinico e bigeminismo sperimentale. Rivista critica di Clinica medica. 1901. No. 22. p. 379.

Sie hatten lediglich gegen das von Leyden aufrecht gehaltene klinische Vorkommen der ungleichzeitigen Kontraktion beider Herzkammern Stellung genommen und aus klinischen und experimentellen Gründen behauptet, daß bei den in Frage stehenden Fällen nicht eine Dissoziation in der Kammerkontraktion, sondern Herzbigeminie zugrunde lag. Sie nahmen ferner ebenso wie Murri die oben erwähnte fundamentale Tatsache als Grundlage des Symptomenkomplexes an und hatten sich keineswegs mit der zuerst von Leyden aufgestellten und nun von Murri wiederholten Frage beschäftigt, ob diesem Phänomen eine kompensatorische Bedeutung zukomme oder nicht. Deshalb ist — ich wiederhole es — tatsächlich von keiner Seite ein Grund für die Annahme eines Gegensatzes vorhanden. Wenn ähnliche Mißverständnisse vorkommen, ist es nicht zu verwundern, wenn auf diesem Gebiete noch eine solche Verwirrung herrscht. Mir genügt es, diese große Seifenblase, die geeignet war, den Einblick in die Sache bei anderen zu verdunkeln, zum Platzen gebracht zu haben.

Um noch mehr Klarheit in dieses Gebiet zu bringen, möchte ich darauf hinweisen, — wie ich bereits an anderer Stelle[1]) ausführlicher auseinandergesetzt hatte — daß nämlich die Debatte über die Hemisystolie von nun ab sich nicht auf die viel häufigeren Fälle von Scheinhemisystolie erstrecken dürfe. Darüber ist kein Grund für Uneinigkeit vorhanden, besonders nach der von mir vorgeschlagenen befriedigenden Erklärung, der gemäß dieser Symptomenkomplex in ausschließlicher Abhängigkeit von der Extrasystole sich befindet, und keine Notwendigkeit besteht, die Mithilfe anderer Faktoren zur Erklärung des Phänomens heranzuziehen, wie dies Hering tat. Ebenso stellt v. Leyden[2]) neuerdings mit Recht fest, daß die relativ zahlreichen Fälle dieser Art, die von mehreren Autoren als den seinen analoge beschrieben wurden, nur eine sehr entfernte Verwandtschaft mit den viel selteneren von ihm[3]), von Unverricht[4]) und von Schatiloff (aus der Klinik von Open-

---

1) S. Salaghi, Über das Wesen verschiedener Störungen des Herzrhythmus. Berliner Klinik. H. 192. Juni 1904.

2) E. v. Leyden, Über Hemisystolie. Deutsch. med. Wochenschr. 1903. Nr. 21.

3) Derselbe, Ungleichzeitige Kontraktion beider Ventrikel. Virchows Archiv. Bd. XLIV (1868). S. 365. — Idem, Zwei neue Fälle von ungleichzeitiger Kontraktion beider Herzkammern. Virchows Archiv. Bd. LXV (1875). S. 153.

4) Unverricht, Über abwechselnde Zusammenziehung der beiden Herzhälften. — Systolia alternans. Berliner klin. Wochenschr. 1890. Nr. 26.

chowski)[1]) beschriebenen Fälle aufweisen, denen ihm zufolge eine Dissociation in der Funktion beider Herzkammern zugrunde liegen sollte. Deswegen wird sich die Diskussion über die Hemisystolie auf diese und ähnliche sehr seltene klinische Fälle beschränken müssen, und es wird sich darum handeln, festzustellen, ob auch die letzteren der Scheinhemisystolie zugerechnet werden sollen, wie einige glauben, oder ob die Anschauung v. Leydens zu acceptieren ist. Durch eine solche Beschränkung des Diskussionsgebietes wird ein weiterer Anlaß zu Mißverständnissen beseitigt.

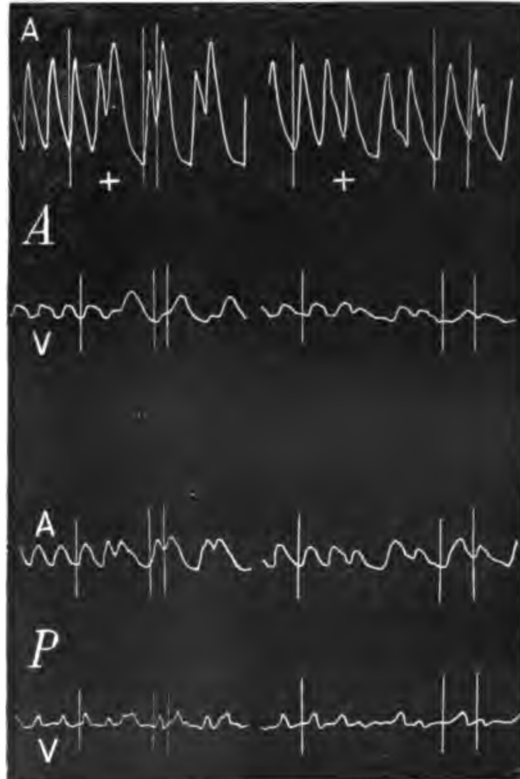


Fig 4. Erhöhte Widerstände im Aortensystem.
+, + = Eintretende Herzbigeminie bei in den beiden Kurven der Figur verschiedener Verfrühung der Extrasystole.

Um nun auf die Hauptsache zurückzukommen, sei ausdrücklich bemerkt, daß in unserem Experiment dann, wenn die Extrasystole stark verfrüht und das Bild der Scheinhemisystolie vorhanden ist, der Einfluß auf die Circulation ein ungünstiger wird. Wenn aber die Extrasystole verspätet eintritt und jenes Phänomen fehlt, dann ist die Wirkung keine ungünstige.

Man könnte das in Rede stehende Symptomenbild mit einem unangenehmen Besuch vergleichen, über den man sich nur freut, wenn er weg ist.

Um die andere Abart des P. bigeminus, bei der die Größe der Extrapulse vornehmlich eine Funktion der Systole des linken

1) P. Schatiloff, Über die verschiedenartigen Formen der funktionellen Dissociationen des Herzens. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. XXXVII. H. 1–2 (1899).

Ventrikels und des Aortendruckes — den systolischen Typus der Klassifikation — nachzuahmen, habe ich die mechanischen Verhältnisse hergestellt, in denen sich das Kreislaufssystem befindet, wenn wie bei Arteriosklerose usw. Extrasystolen einsetzen. Es handelt sich hier also um erhöhte Widerstände in der Aortenbahn, die die vollständige Entleerung des linken Ventrikels erschweren, während dieselben im Lungenkreislauf nur mäßig sind (Fig. 4).

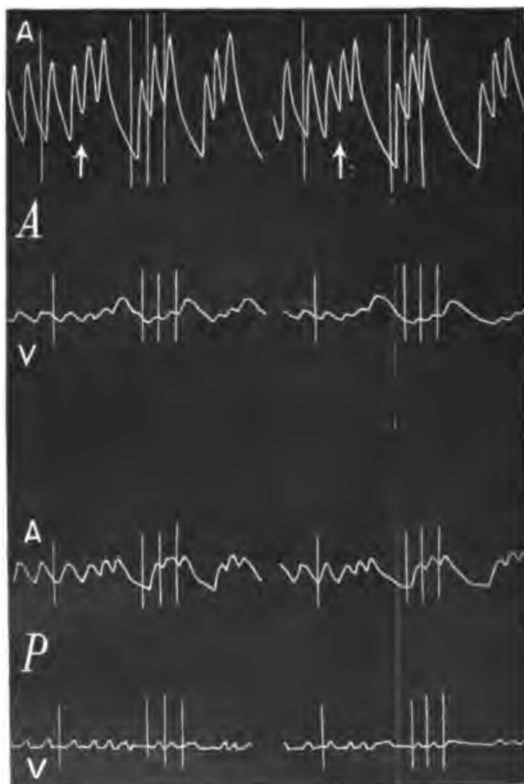


Fig. 5. Erhöhte Widerstände im Aortensystem.

↑, ↑ — Eintretende Herztrigeminie bei stark verfrühten Extrasystolen. Verkürzte Trigemini in der ersten, unverkürzte in der zweiten Kurve.

Infolge des höheren Aortendruckes bietet die Arterienpulskurve auch bei regelmäßigem Rhythmus ein anderes Bild, als bei Mitralfehlern. Ebenso sind beim Eintritte der Bigeminie in + die Extrapulse in der Aorta im Gegensatz zum vorigen Falle sehr groß (vide I Kurve der Fig. 4). Doch wissen wir — was auch früher betont wurde, — daß die Extrapulse, wenn die Extrasystolen sehr verfrüht eintreten, etwas größer sind als die natürlichen Extrapulse, weil im Kreislaufsmodell die refraktäre Herzphase fehlt.

Diese Varietät von P. bigeminus, in welcher die Extrapulswellen so groß ausfallen, daß sie in den Kurven die Hauptpulse erreichen beziehungsweise an Höhe übertreffen, begegnen wir auch am Krankenbette. Huchard[1]) beobachtete sie öfter bei arteriellen Cardio-

1) H. Huchard, Traité clinique des maladies du coeur e de l'aorte. Tom I. Cardiopathies artérielles. p. 341. 1899.

pathien; auch ich führte in meinen früheren Mitteilungen mehrere Beispiele aus der Literatur an[1]). Die anderen Abstufungen in der Größe der Extrapulse je nach dem verschiedenen Verhältnisse zwischen der Kontraktionskraft des linken Ventrikels und dem gerade in der Aorta herrschenden Drucke hier anzuführen, hätte keinen praktischen Zweck.

In bezug auf die Beurteilung der mechanischen Folgen der Bigeminie kann ich mich kurz fassen, da im wesentlichen dieselben Erscheinungen beobachtet werden, wie bei dem früher besprochenen diastolischen Typus. Der einzige Unterschied besteht darin, daß die geschädigten Kreislaufsabschnitte hier andere sind. Dort betraf die wegen der abnormen Circulationsverhältnisse erschwerte Entleerung den rechten Ventrikel, hier trifft sie den linken. Deshalb sind auch die Wirkungen der Extrasystole reciproke. Während beim ersten Typus infolge des verfrühten Einsetzens der Extrasystole die Diastole des linken Ventrikels und die Entleerung der Lungenvenen geschädigt wurde, wird dagegen hier die Diastole des rechten Ventrikels und die Entleerung der Körpervenen beeinträch-



Fig. 6. Erhöhte Widerstände im Aortensystem.
↑, ↑ — Eintretende Herztrigeminie bei etwas verspäteten Extrasystolen. Verkürzte Trigemini in der ersten, unverkürzte in der zweiten Kurve.

1) S. Salaghi, Über die Herzarhythmie der Rekonvaleszenten mit besonderer Berücksichtigung der Herzarhythmie im Kindesalter. Monatsschr. f. Kinderheilkunde. April 1904. S. 8. — Idem, Über das Wesen verschiedener Störungen des Herzrhythmus. Berliner Klinik. H. 192. Juni 1904.

tigt. Dies hat ein Anwachsen des bereits abnorm hohen Druckes im Aortensystem und des bereits vorhandenen außerordentlich großen Hindernisses für die Entleerung des linken Ventrikels zur Folge, wie in der ersten Kurve der Fig. 4 ersichtlich, und so sind die Zirkulationsverhältnisse infolge der Bigeminie verschlechtert.

Wie beim diastolischen Typus, so sind auch hier in der zweiten Kurve der Fig. 4, in der die Extrasystole verspätet einsetzt und das Pulsbild des Bigeminus sich dem des P. pseudoalternans nähert, bessere Verhältnisse eingetreten. Die beiden anliegenden Kurven der Fig. 4 veranschaulichen ungefähr die entgegengesetzten Extreme dieser verschiedenen Wirkungsweise der Extrasystole. Den Verlauf des Phänomens kann man bei Durchsicht einer Serie von mehreren Kurven verfolgen, in denen das Einsetzen der Extrasystole allmählich immer später und später erfolgt (Taf. IX). Wesentlich analoge Resultate erhielt ich bei der Trigeminie, wo auch verkürzte Perioden sich finden (Fig. 5 und 6).

Hervorzuheben wäre, daß die Hauptzüge des klinischen Typus, die großen Extrapulse, von selbst aufgetreten sind, wenn man die Extrasystolen unter denselben abnormen mechanischen Grundbedingungen, wie sie im kranken Organismus vorkommen, entstehen läßt. Und im Experiment wissen wir, daß zweifellos die Größe der Extrapulse eine Funktion der Systole des linken Ventrikels ist, da ja seine vorhergegangene Diastole, wenn auch vorzeitig unterbrochen, nicht unvollständig war.

Es ist nicht mehr notwendig, in weitgehende Erörterungen sich einzulassen, da der jetzt besprochene Typus von P. bigeminus keinen Anlaß zu so vielen Diskussionen gegeben hatte, als der früher behandelte.

XXIX.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Leipzig.

Quantitative Untersuchungen über die Gefässwirkung von Suprarenin.

Von

Dr. A. Läwen.

(Mit 19 Kurven.)

Mit den dieser Arbeit zugrunde liegenden Versuchen wollte ich ursprünglich nur die experimentelle Unterlage für eine Reihe von klinischen Beobachtungen am Menschen geben, die ich als Assistent H. Brauns über die Gefäßbeeinflussung der wirksamen Nebennierensubstanz in Verbindung mit örtlich anästhesierenden Mitteln machen konnte[1]). Ich habe aber dann die Versuche noch auf einige andere hiermit nur in losem Zusammenhang stehende Fragen ausgedehnt. So habe ich den ganzen Ablauf einer Gefäßvergiftung mit Suprarenin studiert und hier wieder mein Augenmerk besonders darauf gerichtet, ob sich eine spezifische Affinität von Gewebszellen zur wirksamen Nebennierensubstanz experimentell nachweisen ließe. Ferner habe ich mit Hilfe der von mir ausgearbeiteten Untersuchungsmethode eine Anzahl Wertbestimmungen an Suprareninlösungen ausgeführt und endlich den Entgiftungsvorgang von Suprarenin im circulationslosen Gewebe näher verfolgt.

Herrn Geheimrat Boehm und Privatdozent Straub spreche ich für die Unterstützung bei Ausführung der Versuche meinen ergebensten Dank aus.

Schon Oliver und Schäfer (13)[2]) haben die Gefäßwirkung des Nebennierenextrakts am Frosch studiert. Sie beobachteten hier bei Durchströmung mit Ringerscher Flüssigkeit eine bis zum

1) Vgl. Läwen, Die örtliche Anästhesie bei Zahnextraktionen mit besonderer Berücksichtigung der Cocain-Adrenalingemische. Archiv f. klin. Chirurgie. Bd. LXII. Heft 2.

2) Das Literaturverzeichnis befinde sich am Schluß der Arbeit.

Circulationsstillstand führende Verengerung der kleinen Arterien. Auch ich benutzte für meine Versuche Eskulenten. Hierbei leiteten mich verschiedene Gesichtspunkte. Einmal ist der Frosch leicht zu präparieren. Dann schließt das Arbeiten an ihm jede Temperaturchikane aus, wie sie z. B. bei Brodies (5) umständlicher Versuchsanordnung am Warmblüter nicht zu vermeiden sind. Endlich findet sich im Frosch schon physiologischer Weise Adrenalin. Die zur Durchströmung mit indifferenter Lösung benutzten hinteren Extremitäten des Frosches stellten in der von mir geübten Herrichtungsweise ein Präparat dar, das ich nach jeder Richtung hin beherrschen konnte.

1. Untersuchungsmethode.

Die Frösche wurden in der üblichen Weise enthirnt und nach sorgfältiger Ausbohrung des Rückenmarkes auf einer Korkplatte befestigt. Die Vena abdominalis wurde mit einem aus der Bauchwand gebildeten bandförmigen Lappen nach unten umgeschlagen und zwischen den hinteren Extremitäten auf der Korkplatte festgesteckt. Die Knochen und Knorpel des Brustbeins wurden herausgeschnitten. Dann wurden die Verdauungsorgane, Leber, Magen und Darm bis aufs Rectum, ferner bei weiblichen Tieren die Ovarien bis auf die Oviducte entfernt. Nach Durchtrennung des hintern parietalen Bauchfells wurden sämtliche Gefäßverbindungen zwischen Aorta abdominalis und Niere (Aa. urogenitales) gelöst, eine Kanüle bis hart vor die Teilungsstelle der Aorta vorgeschoben und hier eingebunden. Die Nieren wurden an den aus den Femoralvenen stammenden von unten an sie herantretenden Venen (Vena renalis advehens princeps) nach unten umgeschlagen. Durch eine Massenligatur wurden endlich die oben erwähnten Nierenvenen, das Rektum und die Oviducte mit ihren Gefäßen abgebunden. Zum Schluß wurde in die Vena abdominalis eine etwa 8 cm lange Kanüle eingebunden. Die beiden seitlichen Bauchdecken klemmte ich durch Péansche Klemmen ab. Hierauf möchte ich besonderen Wert legen. Ich glaube, daß mir namentlich diese Klemmen eine Durchströmung des Präparates ohne Nebenverlust möglich gemacht haben. Beim Legen der Klemmen muß vermieden werden, daß die neben der Wirbelsäule verlaufenden großen Nervenstämme mitgefaßt werden.

Die Aortenkanüle stand durch einen Gummischlauch und ein in diesen eingeschaltetes T förmiges Glasrohr in Verbindung mit zwei Trichtergläsern, von denen das eine als Giftgefäß diente, während das andere von einer Mariotteschen Flasche aus dauernd mit der Spülflüssigkeit unter Erhaltung eines einigermaßen konstanten

Flüssigkeitsniveaus gespeist wurde. Der Druck der in die Aorta strömenden Flüssigkeit konnte beliebig reguliert werden. Die Ausflußgeschwindigkeit aus der Vene ist eine Funktion dieses Druckes und der Gesamtgefäßweite.

Physiologisch charakterisiert sich das Präparat in folgender Weise: Durch die Zerstörung des Vasomotorenzentrums hat die mittlere tonische Erregung der Gefäße aufgehört. Die Gefäße finden sich in einem Zustande der Erschlaffung. Das Äquivalent des Reibungswiderstandes wurde schon durch den geringen Überdruck von etwa 3 cm H_2O dargestellt, der die Ausströmung aus der Vene eben in Gang brachte. Über den Grad der Gefäßerschlaffung und damit über die Gesamtweite des durchströmten Gefäßbezirkes verschaffte ich mir durch eine Reihe von Versuchen eine Vorstellung. Da bei gleichem Druck die Gesamtgefäßweite in einem direkten Verhältnis zur Ausströmungsgeschwindigkeit aus der Vene stehen muß, so kann man annäherungsweise einen Begriff von ihrer Größe erhalten, wenn man die Ausströmungsgeschwindigkeit einer mit dem Froschblut isoviskösen Flüssigkeit aus der Bauchvene eines präparierten Tieres vergleicht mit derjenigen des Blutes aus der Bauchvene eines lebenden Frosches, vorausgesetzt, daß die Flüssigkeit am Präparat unter gleichem Druck ins Gefäßsystem getrieben wird wie das Blut am lebenden Tiere. An drei verschieden großen lebenden Fröschen stellte ich unter Benutzung derselben Kanüle, die bei den übrigen Versuchen gebraucht wurde, folgende Werte fest:

Esculenta	1. Tropfen	2. Tropfen	3. Tropfen	4. Tropfen	5. Tropfen
1	2,4 Sek.	2,9 Sek.	2,9 Sek.	2,9 Sek.	2,9 Sek.
2	2,0 „	2,0 „	2,3 „	2,3 „	2,3 „
3	3,0 „	3,1 „	3,9 „	3,9 „	3,9 „

Hieraus berechnete sich die Ausströmungsgeschwindigkeit des Blutes aus der Vena abdominalis am lebenden Frosche unter Benutzung der für den 1. und 2. Tropfen erhaltenen Werte und nach Bestimmung der Bluttropfengröße auf 0,0165 Sec. ccm. Diese Größe ist eine Funktion der Herzarbeit bez. des Druckes in der Aorta abdominalis. Dieser Druck beträgt nach Volkmann 22—29 mm kg, was insofern gut zu den genauen Frankschen (7) Messungen paßt, als es unterhalb des von diesem Autor bestimmten isometrischen Maximum des Ventrikeldrucks liegt. Nahm ich in Anlehnung hieran für den Druck an der Teilungsstelle 25—30 cm H_2O an, so ergab sich unter diesem Druck (an 20 Fröschen verschiedener Größe gemessen) für den präparierten Frosch eine Ausflußgeschwindigkeit

von 0,0687 Sec. ccm. Diese Ausflußgeschwindigkeit ist also ungefähr viermal so groß wie die des Blutes am lebenden Tiere. Aus diesem Zahlenverhältnis war ein Schluß zu ziehen auf den Bruttoeffekt der durch die Zerstörung des Rückenmarks gesetzten Gefäßerweiterung. Es zeigte sich, daß ich es mit einem maximal erweiterten Gefäßsystem zu tun hatte. Das ging auch daraus hervor, daß Kurarinlösungen die Ausflußgeschwindigkeit aus der Vene nicht mehr zu steigern vermochten. Das Präparat ist nur imstande, auf die Wirkung gefäßverengernder Substanzen zu reagieren.

Wie ich mich an etwa 100 Fröschen überzeugt habe, kann man das Präparat etwa 2 Stunden unter gleichem Druck mit Erhaltung derselben Ausflußgeschwindigkeit ohne Bildung von Ödemen und

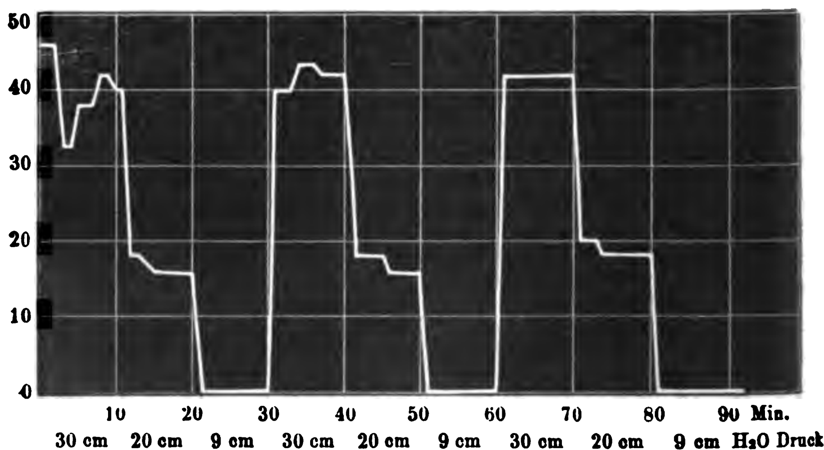


Fig. 1. Das Verhältnis zwischen Ausflußgeschwindigkeit und Druck. Zählung der aus der Vene fließenden Tropfen aller Minuten. Die Ausströmungsgeschwindigkeit wird durch die Ordinaten angezeigt.

Nebenverlust durchströmen, vorausgesetzt, daß der Druck eine gewisse Grenze (etwa 30 cm H_2O) nicht überschreitet. Will man länger beobachten, so muß man die Klemmen zeitweise lockern und mit dem Druck in die Höhe gehen. Für meine Zwecke genügte durchaus eine Beobachtungsdauer von höchstens 2 Stunden. Die Einschaltung eines künstlichen Herzens war, wie ich mich überzeugt habe, für diese Zeit zur Erhaltung der Ausflußgeschwindigkeit unnötig.

Als Durchströmungsflüssigkeit erwies sich mir eine Ringersche Lösung mit einem Gummizusatz von 1 Prozent am brauchbarsten. Sie dürfte in bezug auf Isotonie und Viskosität wohl allen Ansprüchen genügen. Die beigefügte Kurve (Fig. 1) zeigt, in wie

brauchbarer Weise die Ausströmungsgeschwindigkeit auf Druckänderungen reagiert.

Für meine Verzuche benutze ich das von der Firma Meister Lucius und Brüning in den Handel gebrachte Nebennierenpräparat Suprarenin und zwar das leicht in kaltem Wasser lösliche borsaure Salz desselben. Das borsaure Suprarenin enthält im Gramm 0,337 g Borsäure und 0,663 g Suprarenin, so daß also 1,5 g festes borsaures Suprarenin 1 g Suprarenin entspricht [1]).

2. Wertbestimmungen.

Um Unterlagen für meine späteren Untersuchungen zu bekommen, führte ich eine Anzahl Wertbestimmungen mit kleinen Suprarenindosen aus. Ich ging bei meinen Versuchen von zwei Lösungen 1 : 1000 auf Suprarenin als Base berechnet aus. Die eine Lösung wurde in einer verkorkten Flasche aufbewahrt und im Verlauf von etwa 14 Tagen nach ihrer Herstellung verarbeitet. Eine Suprarenindosis, die bei mittlerem Druck eine starke Giftwirkung gab, dabei aber die Ausflußgeschwindigkeit nicht auf Null herabsetzte, fand ich aus dieser Lösung in der Menge von 0,006 mg. Die Wirkung dieser Dosis gestaltete sich an 50 g Fröschen bei einem Druck von 20 cm H_2O folgendermaßen.

Esculenta	Ausflußmenge. Tropfen pro Min.	Konzentration des Giftes	Ausflußmenge geht herab auf
4. ♀	105	3 : 10 000 000	6 Proz.
5. ♀	110	do.	22 „
6. ♀	90	do.	19 „
7. ♀	94	do.	12 „
8. ♀	68	do.	9 „

Die Mehrzahl der Versuche führte ich mit einer Giftlösung aus, die nach der Herstellung und nach jemaliger Entnahme in Glasröhrchen eingeschmolzen wurde. Die Lösung blieb, wenn die Bildung eines Luftraumes im Röhrchen vermieden wurde, farblos. Von dieser Lösung benutzte ich kleinere Dosen als wie von der ersten. In der Regel arbeitete ich mit einer Suprareninmenge von 0,002 mg, die ich in der Konzentration von 2 : 10000000 in die Gefäße schickte. Die Wirkung dieser Dosis und Konzentration wird in folgender Tabelle veranschaulicht.

Esculenta	Ausflußmenge. Tropfen pro Min.	Druck	Ausflußmenge geht herab auf
9. ♂	54	20 cm H_2O	11 Proz.
10. ♂	70	20 cm H_2O	4 „
11. ♀	118	25 cm H_2O	13 „

1) Nach schriftlicher Mitteilung an Herrn Oberarzt Dr. Braun.

Der Gesamtverlauf der Gefäßwirkung einer derartigen Dosis wird durch einen Versuch charakterisiert, den ich mit der zugehörigen Kurve in extenso gebe.

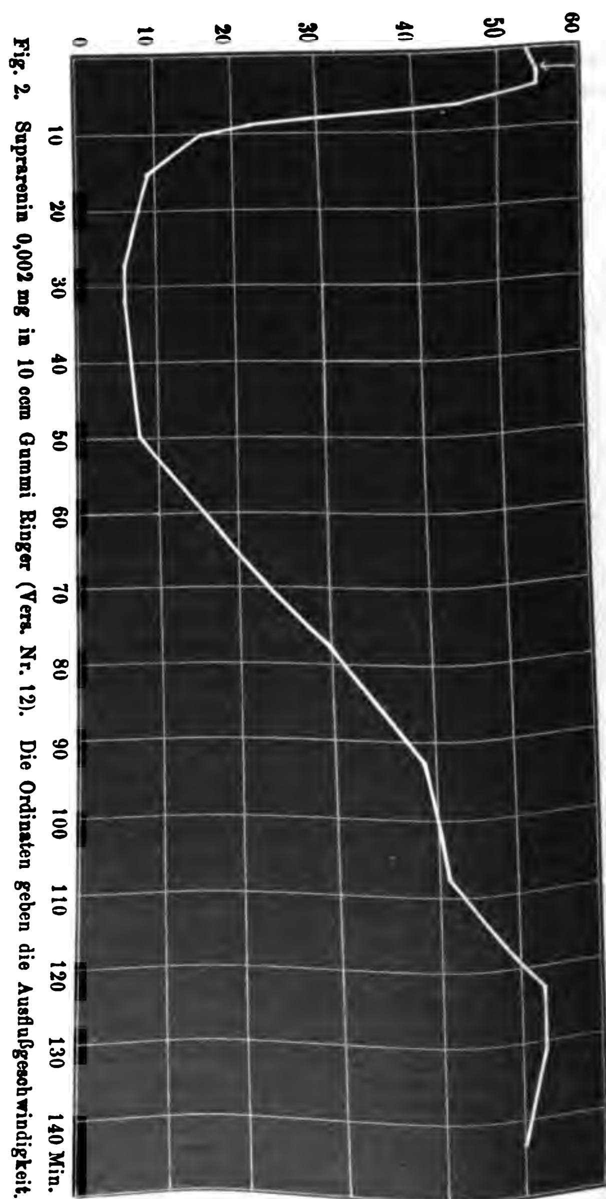


Fig. 2. Suprarenin 0,002 mg in 10 ccm Gummi Ringer (Vers. Nr. 12). Die Ordinaten geben die Ausflußgeschwindigkeit.

Esculenta	Durchströmungsflüssigkeit	Druck	Zeit	Ausflußmenge. Tropfen pro Min.
12. ♂, 50 g	Gummi Ringer	20 cm H_2O	4.57	53
			5.00	54
	Suprarenin 0,002 mg in 10 ccm Gummi Ringer, dann Spülung.		5.00	—
			5.02	54
			5.05	46
			5.06	22
			5.07	16
			5.08	15
			5.11	11
			5.14	9
			5.17	8
			5.21	7
			5.24	6
	Gummi Ringer (Spülung).		5.30	6
			5.47	8
			6.00	18
			6.15	30
			6.30	39
			6.45	41
			7.00	53
			7.08	53
			7.20	50

Die Gefäßkontraktion tritt augenblicklich beim Kontakte der Giftlösung mit der Gefäßwand ein. Unter Spülung mit indifferenter Flüssigkeit dehnen sich die Gefäße allmählich wieder zur Norm aus.

Die durch das Suprarenin gesetzte Gesamtgefäßweite an demselben Präparate ist ihrem absoluten Werte nach eine Funktion des

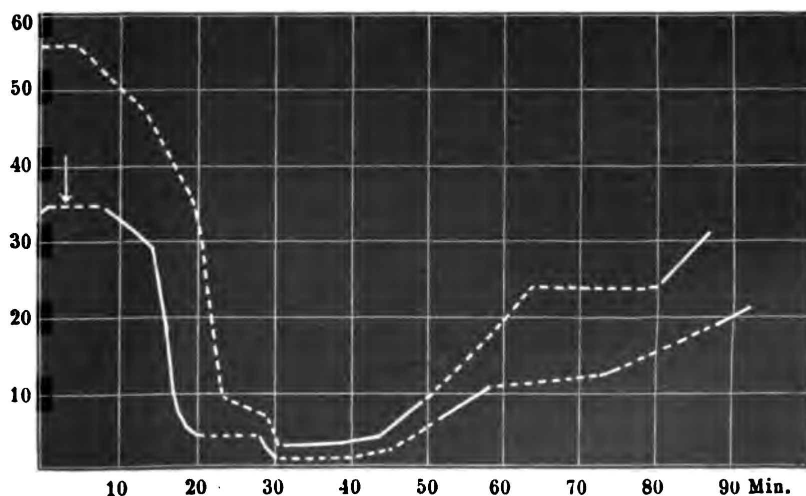


Fig. 3. Suprarenin 0,002 mg in 10 ccm Gummi Ringer. Druck 25 und 20 cm H_2O. Kurve ergänzt.

Druckes, unter dem das Gift in die Aorta strömt. Sie ist um so kleiner, je geringer der Druck des einfließenden Giftes ist. Die Wiederausdehnung der Gefäße erfolgt unter höherem Drucke rascher als unter niederem. Diese Verhältnisse finden auf der beigefügten Kurve (Fig. 3) ihren Ausdruck. Ich gewann dieselbe von einem Versuch, bei dem ich die Suprareninwirkung an demselben Präparat unter verschiedenem Druck beobachtete.

Für eine Reihe von Versuchen benutzte ich eine noch geringere Giftmenge und zwar den 10. Teil der oben charakterisierten Dosis von 0,002 mg also 0,0002 mg Suprarenin in der Konzentration von 2 : 100000000. Wie die nachstehende Tabelle zeigt, gab auch diese minimale Giftdosis an 50 g Fröschen noch eine erhebliche Gefäßwirkung.

Esculenta	Ausflußmenge. Tropfen pro Min.	Druck	Ausflußmenge geht herab auf
13. ♀	54	29 cm H_2O	20 Proz.
14. ♀	54	16 „ „	37 „
15. ♂	52	15 „ „	19 „
16. ♀	54	20 „ „	31 „

Außer durch die Herabsetzung der Ausflußgeschwindigkeit suchte ich die gefäßverengernde Wirkung der Suprarenins noch auf eine andere Weise zum Ausdruck zu bringen. Ich stellte an einigen Präparaten vor der Vergiftung den niedrigsten Druck fest, unter dem eben ein minimaler Ausfluß (1 Tropfen in 3 Minuten) erfolgte, und bestimmte dann diesen Minimaldruck wiederum auf der Höhe der Giftwirkung. In letzterem Falle mußte er höher liegen.

Esculenta	Ausflußmenge. Tropfen pro Min.	Minimaldruck vor der Vergiftung	Suprarenindosis	Konzentration	Minimaldruck nach der Vergiftung	Druckdifferenz
17. ♀	156 bei 30 cm Druck	5 cm H_2O	0,0015 mg	1,5 : 10000000	6 cm H_2O	1 cm H_2O
18. ♀	111 „ 20 „ „	2 „ „	0,006 „	3 : 10000000	4 „ „	2 „ „
19. ♀	160 „ 20 „ „	4 „ „	0,018 „	9 : 10000000	9 „ „	5 „ „

Bekanntlich verliert eine offenstehende Adrenalin- bezüglich Suprareninlösung an Wirksamkeit. Höchstwahrscheinlich spielen hierbei Oxydationsprozesse eine Rolle. Unter dem Einfluß des Luftsauerstoffs färben sich die Lösungen braun. Ich konnte dadurch, daß ich die Lösung 1 : 1000 in Glasröhren einschmolz und über der Flüssigkeit einen verschieden großen Luftraum stehen ließ, eine Skala der Braunfärbung von leicht hellbräunlichen bis zu tief dunkelbraunen Tönen herstellen. An einer Lösung, die 1 1/2 Monate in einer ver-

korkten und 14 Tage in einer mit einem Wattebausch verstopften Flasche aufbewahrt worden war, stellte ich einige Wertbestimmungen an. Die Menge von 0,002 mg Suprarenin vermochte aus dieser Lösung in der Konzentration 2 : 10 000 000 keine Gefäßverengerung mehr hervorzurufen. Die doppelte Dosis setzte in derselben Konzentration an demselben Präparat die Ausflußmenge auf nur 73 Proz. herab. Bei einer frischen Lösung würde diese Dosis die Ausflußgeschwindigkeit auf Null gebracht haben.

Versuch 20: 50 g Esculenta ♂. Gefäßweite 86 Tropfen bei 25 cm H_2O Druck. Durchströmung von 0,002 mg Suprarenin aus der 2 Monate alten Lösung in 10 ccm Gummi Ringer. Die Ausflußgeschwindigkeit bleibt dieselbe. 11 Minuten nach der ersten Vergiftung werden bei einer Ausflußgeschwindigkeit von 85 Tropfen 0,004 mg Suprarenin in 20 ccm Gummi Ringer in die Aorta geschickt. Die Ausflußmenge geht auf 62 Tropfen herab, erreicht aber nach 20 Minuten wieder 80 Tropfen.

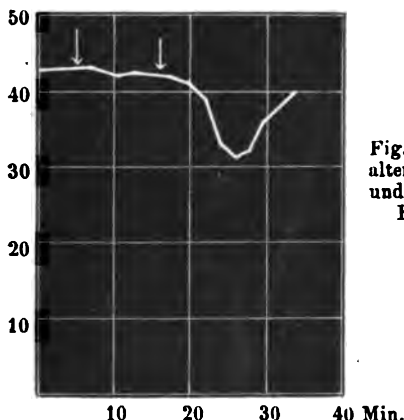


Fig. 4. Wirkung einer 2 Monate alten Suprareninlösung. 0,002 mg und 0,004 mg Suprarenin in der Konzentration 2 : 10 000 000. Druck 25 cm H_2O. (Vers. Nr. 20.)

3. Die spezifische Affinität von Gewebszellen zu Suprarenin.

Seit den Untersuchungen von Oliver und Schäfer (13) hat man als Angriffspunkt für die wirksame Nebennierensubstanz die glatten Muskelzellen in Anspruch genommen. Ohne zunächst auf die Qualität der in Betracht kommenden Zellen einzugehen, wandte ich mich der Frage zu, ob wohl überhaupt für das Suprarenin eine nachweisbare elektive Aufnahmefähigkeit von Zellen der Gefäßwand etwa im Sinne einer Alkaloidwirkung vorhanden ist. Die Untersuchung hat zu bestimmen, wieviel Suprarenin noch in der aus der Vene kommenden Flüssigkeit zu finden ist. Zu diesem Zweck habe ich eine mir bekannte Giftwirkung herbeigeführt. Ich habe 10 ccm einer be-

stimmten Konzentration und Menge von Suprarenin in die Aorta einfließen lassen und dieselbe dann quantitativ aus der Vene wieder aufgefangen. Mit dieser ausgeflossenen Menge stellte ich wiederum Versuche an einem zweiten Frosche an. Wenn sie hier eine wesentlich geringere Giftwirkung hervorrief als am ersten, so ist eine elektive Wirkung sehr wahrscheinlich gemacht.

Benutzte ich für diese Versuche die von mir bezüglich ihrer Wirkung charakterisierte Menge von 0,002 mg Suprarenin, so ergab sich bei der Passage durch 2 mittelgroße Frösche kein sehr großer Wirkungsunterschied. Am ersten Präparat sank unter dem Einfluß dieser Dosis die Ausflußmenge auf 10 Proz. An einem zweiten unter gleichen Bedingungen (Druck und Ausflußgeschwindigkeit) stehenden Frosche brachte die quantitativ aus der Vene des ersten Präparates wieder aufgefangene Giftmenge die Ausflußmenge auf 18 Proz. Viel eklatanter war der Unterschied in der Giftwirkung bei Anwendung der zehnmal kleineren Dosis (0,0002 mg). Hier ging bei 50 g Fröschen die Ausflußmenge auf 19 Proz. beim ersten und 57 Proz. beim 2. Frosch zurück. Eine Erschöpfung der Dosis gelang mir bei Benutzung sehr großer Frösche oder dadurch, daß ich die Giftmenge durch mehr als zwei Präparate schickte. Die Ergebnisse der hierher gehörigen Versuche gebe ich in tabellarischer Übersicht.

Esculenta	Durchströmungsflüssigkeit	Druck	Zeit	Ausflußmenge. Tropfen pro Min.
21. I. ♀, ca. 70 g.	Gummi Ringer. Suprarenin 0,002 mg in 10 ccm Gummi Ringer, dann Spülung.	18 cm	10.45	58
			10.47	—
			10.50	65
			10.54	54
			10.58	38
			11.02	42
			11.15	52
22. II. ♀, ca. 70 g.	Gummi Ringer. 10 ccm ausgeströmte Flüssigkeit vom vor. Versuch.	15 cm	11.56	67
			11.58	—
			11.59	70
			12.07	65
			12.23	78

Setze ich die andeutungsweise am zweiten Präparate noch vorhandene Wirkung gleich 0, so ist beim ersten Frosch von der Gesamtheit der mit einer spezifischen Affinität zu Suprarenin begabten Zellen die Menge von 0,0002 mg Gift ganz gebunden worden.

Esculenta	Durchströmungsflüssigkeit	Druck	Zeit	Ausflußmenge. Tropfen pro Min.
23. I. ♀, ca. 50 g.	Gummi Ringer. Suprarenin 0,0002 mg in 10 ccm Gummi Ringer, dann Spülung.	20 cm	10.36	53
			10.40	—
			10.47	41
			10.55	17
			11.12	18
			12.02	30
24. II. ♀, ca. 50 g.	Gummi Ringer. 10 ccm von I ausgeströmte Flüssigkeit.	17 cm	12.02	53
			12.15	—
			12.18	54
			12.22	39
			12.29	40
			12.45	58
25. III. ♂, ca. 50 g.	Gummi Ringer. 10 ccm von II ausgeströmte Flüssigkeit.	18 cm	4.13	58
			4.17	—
			4.23	57
			4.33	52
			4.45	56

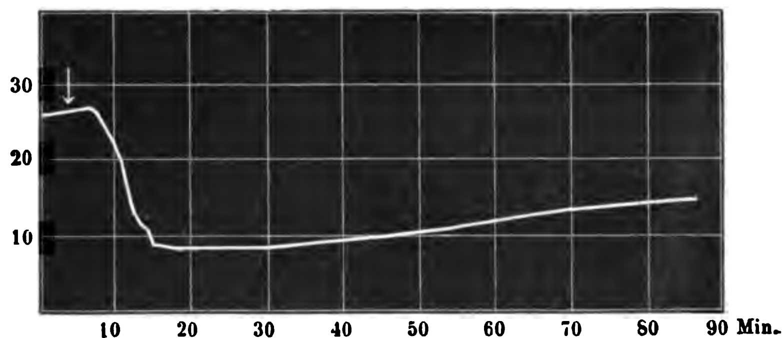


Fig. 5. Suprarenin 0,0002 mg in 10 ccm Gummi Ringer. Druck 20 cm H_2O. (Vers. Nr. 23.)

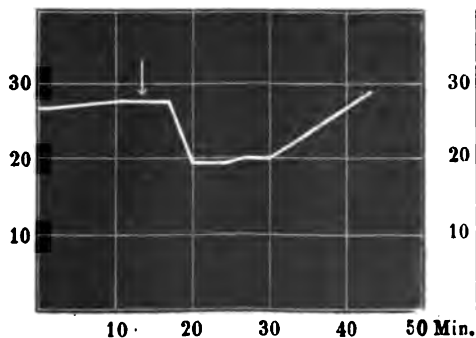


Fig. 6. 10 ccm aus Esculenta I. Druck 17 cm H_2O (Vers. Nr. 24).

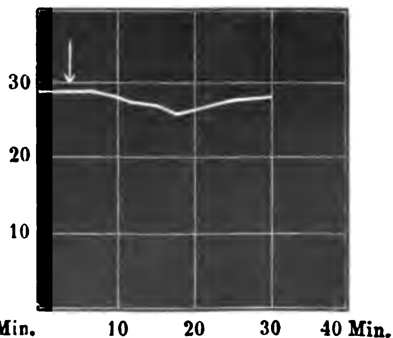


Fig. 7. 10 ccm aus Esculenta II. Druck 18 cm H_2O (Vers. Nr. 25).

In dieser Versuchsreihe setzte die Menge von 0,0002 mg Suprarenin am ersten Frosch die Ausflußmenge auf 32 Proz., am zweiten auf 74 Proz., am dritten auf 90 Proz. herab, ist also nahezu von den in Betracht kommenden Zellen dieser 3 Frösche gebunden worden.

Durch das Resultat dieser Versuche ist es sehr wahrscheinlich gemacht, daß die geschilderte Affinität im Sinne einer starken elektiven Aufnahmefähigkeit vorhanden ist. Es geht aus den Versuchen hervor, daß die Aufnahme des Giftes um so größer ist, je größer die Zahl der für dasselbe aufnahmefähigen Zellen ist.

4. Der Angriffspunkt des Suprarenins.

Die Frage nach der Qualität der mit einer spezifischen Affinität zu den Nebennierenpräparaten begabten Zellen ist, wie erwähnt, von Oliver und Schäfer (13) dahin beantwortet worden, daß sie dafür die glatten Muskelzellen der Gefäßwand in Anspruch nahmen. Während auch schon Gottlieb (8), der u. a. eine starke Nebennieren extraktwirkung am chloralisierten Gefäße fand, vor Jahren offenbar Neigung hatte eine, Muskelwirkung anzunehmen, ist die Frage in letzter Zeit von Brodie und Dixon (5) wieder zur Diskussion gestellt worden. Die beiden englischen Autoren sprechen sich dafür aus, daß die Adrenalinwirkung auf einer Nervenreizung beruhe. Ihr Hauptargument ist, daß die nach ihrer Angabe nicht innervierten Lungengefäße vasomotorisch nicht beeinflußbar vom Adrenalin sind. Sie beobachteten bei Dosen, die 20 mal so groß waren wie die, die an Darmgefäßen die Ausflußgeschwindigkeit auf Null brachten, an den Lungengefäßen gar keine Verengerung, gewöhnlich sogar eine ausgesprochene Erweiterung. Um den Beweis für eine Nervenendwirkung des Adrenalins zu führen, suchten Brodie und Dixon (5) an den Systemgefäßen eine Lähmung der vasokonstriktorischen Fasern hervorzurufen und prüften dann die Wirkung des Adrenalins auf die gelähmten Gefäße. Zur Herbeiführung einer Gefäßnervenlähmung benutzten sie Kokain, Kurare und Apokodein. Beim Kokain erhielten sie keine befriedigenden Resultate. Den Grund hierfür suchten sie darin, daß Kokain die Nervenenden und die Muskelzellen schädige. Apokodein, das nach Untersuchungen von Dixon (5) eine reine Nervenendwirkung haben soll, hob am Warmblüter die Adrenalinwirkung zwar nicht auf, schwächte sie aber erheblich ab. Auch das Kurare stellte nur bis zu einem gewissen Grade einen Antagonisten zum Adrenalin dar.

Meiner Ansicht nach kann man die Frage für den Frosch ent-

scheiden mit Kurarin. Wenn ein kurarisierter Frosch noch Suprareninwirkung zeigt, so ist das ein Beweis a fortiori, daß das Suprarenin keine Nervenwirkung haben kann. Wie Brodie und Dixon (5) angaben, vermochte bei ihren Versuchen eine kleine Dosis Adrenalin an kurarisierten Gefäßen keine verengernde Wirkung hervorzurufen. Versuche, die ich in dieser Richtung an meinem Präparate anstellte, ergaben das gegenteilige Resultat. Ich benutzte das von Boehm (2) isolierte Kurarealkaloid Kurarin, dessen Gefäßnervenendwirkung Tillie (15) festgestellt hat. Die mit Kurarin vergifteten Frösche (Injection von 0,1 mg in den Bauchlymphsack) zeigten schwere Kurareerscheinungen vor allem strotzende Anfüllung der peripheren Gefäße, also maximale Kurarewirkung. Eine Lösung von 0,0015 mg Suprarenin in 30 ccm Gummi Ringer verteilte ich auf drei 50 g Frösche, von denen 2 vorher kurarinisiert worden waren, der 3. Frosch diente als Kontrollfrosch. Die Dosis von 0,0005 mg Suprarenin erzeugte nun an allen drei Fröschen die gleiche ausgesprochene gefäßverengernde Wirkung.

Versuch 26: Esculenta ♀ 50 g. Injektion von 0,1 mg Kurarin in den Bauchlymphsack. Dann Herrichtung des Präparates. Gefäßweite 58 Tropfen bei 15 cm Druck. Der Druck bleibt konstant. Durchströmung mit 0,0005 mg Suprarenin in 10 ccm Gummi Ringer. Die Ausflußmenge sinkt auf 67 Proz. und erreicht in etwa 10 Minuten wieder die Norm.

Versuch 27: Esculenta ♀ 50 g. Injektion von 0,1 mg Kurarin in den Bauchlymphsack. Herrichtung des Präparates. Gefäßweite 63 Tropfen bei 18 cm Druck. Der Druck bleibt konstant. Durchströmung mit 0,005 mg Suprarenin in 10 ccm Gummi Ringer. Die Ausflußmenge sinkt auf 62 Proz. und erreicht in 19 Minuten 86 Proz. der Norm.

Versuch 28: Esculenta ♀ 50 g. Nicht kurarinisiert. Gefäßweite 58 Tropfen bei 17 cm Druck. Der Druck bleibt konstant. Durchströmung mit 0,005 mg Suprarenin in 10 ccm Gummi Ringer. Die Ausflußmenge sinkt auf 65 Proz. und erreicht in 8 Minuten wieder die Norm.

Die gefäßkonstriktorische Wirkung des Suprarenins war in diesen Versuchen genau dieselbe. Bei der kurzen Versuchsdauer von höchstens 30 Min. mußte auch bei der Spülung die Kurarinwirkung erhalten geblieben sein. Beständе ein direkter Antagonismus zwischen Kurarin und Suprarenin, wie ihn Brodie und Dixon (5) bis zu einem gewissen Grade annehmen, so hätte bei diesen Versuchen unbedingt eine Schwächung der Suprareninwirkung eintreten müssen. Bei größeren Adrenalindosen — über die absolute Größe sprechen sie sich nicht aus — beobachteten Brodie und Dixon (5) auch nach der Kurarisierung eine ausgesprochene Gefäßverengerung, aber

weniger extensiv als die normale Reaktion. Ich sah bei der Durchströmung eines kurarinisierten Froschpräparats mit 0,004 mg Suprarenin in der Konzentration 1 : 5000000 die Ausflußgeschwindigkeit rasch auf Null herabgehen. Gegen die Kurareversuche der beiden englischen Autoren erhebe ich den Einwand, daß sie am Warmblütler mit einer komplizierten Versuchsanordnung arbeiteten und daß sie ihre Versuche mit Kurare und nicht mit Kurarin angestellt haben. Mein unter einfacheren Versuchsbedingungen gewonnenen Resultate erscheinen mir beweiskräftiger und lassen den Schluß zu, daß Suprarenin eine Muskelwirkung besitzt. Nach den Untersuchungen von Gottlieb und Magnus (9) über die verschiedene Wertigkeit derGefäßwirkung derDigitalisglykoside in den verschiedenen Körpergebieten braucht man sich über das exzeptionelle Verhalten eines bestimmten Gefäßgebietes nicht zu wundern. So fanden Gottlieb und Magnus (9) eine Digitalisgefäßwirkung an den Gehirngefäßen, die auch nicht innerviert sind. Gerade von Adrenalin hat ferner Langley (12) nachgewiesen, daß es an verschiedenen Körperteilen eine sehr verschiedene Wirkung ausübt. So wirkt Adrenalin stark auf die Hautgefäße, geringer auf die Gefäße des Magens, Darms und der Blase. Man darf nicht vergessen, daß das Suprarenin eine Substanz darstellt, die physiologisch im Organismus zu finden ist. Möglicherweise entfaltet aus physiologischen Gründen das Adrenalin an den glatten Muskelzellen der Lungengefäße seine Wirkung nicht.

5. Die Entgiftung von Suprarenin im Gewebe.

In einer weiteren Versuchsreihe habe ich den Entgiftungsvorgang vom Suprarenin im Gewebe studiert. Die mitgeteilten Versuche zeigen bereits, daß durch andauernde Spülung mit indifferenter Flüssigkeit die Wirkung des Giftes allmählich aufzuheben ist, daß die Gefäße sich wieder zur Norm erweitern und daß keine dauernde Schädigung der Gefäßwand eingetreten ist. Die Wiederausdehnung der Gefäße erfolgte um so rascher, unter um so höheren Druck die Spülflüssigkeit in das Gefäßsystem einströmt, erfolgt also proportional der Spülmenge. Während der Auswaschung wird das von den glatten Muskelzellen gebundene Gift an die Spülflüssigkeit wieder abgeben. Ich konnte nun nachweisen, daß die Suprareninwirkung auch ohne Circulation unter der Tätigkeit der glatten Muskelzellen rückgängig gemacht wird, daß das Suprarenin in Verbindung mit der Gefäßwand zerstört wird. Ich habe beobachtet, daß, wenn man nach eingetretener maximalen Suprareninwirkung auf die Gefäße die

Circulation je nach der Dosis 1/2 bis 1 Stunde sistieren läßt, dann bei wieder einsetzender Circulation ein sehr rascher Rückgang der Gefäßweite zur Norm eintritt. Die in den Gefäßen unter der maximalen Wirkung ruhende Lösung enthält noch reichlich Suprarenin, wie ich durch Prüfung der aus der Vene strömenden Flüssigkeit an einem zweiten Präparat nachweisen konnte.

Versuch 29: Esculenta ♀. Gefäßweite 90 Tropfen Ausflußmenge bei 20 cm H_2O Druck. Minimaldruck 3 cm. Durchströmung mit 0,006 mg Suprarenin in 20 ccm indifferenter Flüssigkeit. Die Ausflußmenge geht auf 19 Proz. bei 20 cm Druck herab. Das Präparat wird 30 Minuten ohne Circulation gelassen. Minimaldruck nach dieser Zeit zwischen 4 und 5 cm. Druckdifferenz 1 bis 1 1/2 cm. Durch Spülung werden erreicht nach 10 Min. 32 Proz., nach 20 Min. 47 Proz., nach 30 Min. 63 Proz. nach 35 Min. 68 Proz., nach 60 Min. 71 Proz. der Anfangsausflußmenge.

Versuch 30. 70 g Esculenta ♀. Gefäßweite 96 Tropfen bei 26 cm H_2O Druck. Durchströmung mit 0,002 mg Supraranin in 10 ccm Gummi Ringer. Die Ausflußmenge geht auf 29 Proz. bei 26 cm Druck herab. Das Präparat bleibt 30 Minuten ohne Circulatiou. Bei wieder einsetzender Spülung werden erreicht nach 10 Minuten 73 Proz. nach 32 Minuten 100 Proz. der Anfangsausflußmenge.

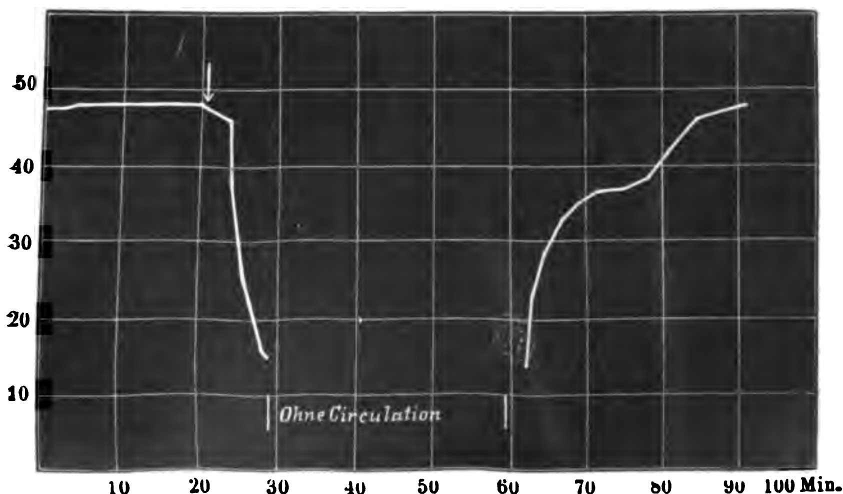


Fig. 8. Suprarenin 0,002 mg in 10 ccm Gummi Ringer. Druck 26 cm H_2O. 1/2stündiger Circulationsstillstand. (Vers. Nr. 30.)

Versuch 31. Esculenta ♀. Gefäßweite 31 Tropfen bei 20 cm H_2O Druck. Minimaldruck 3 cm. Durchströmung mit 0,006 mg Supraranin in 20 ccm Gummi Ringer. Die Ausflußmenge geht auf 33 Proz. bei 20 cm Druck herab. Das Präparat bleibt 1 Stunde ohne Circulation. Minimal-

druck nach dieser Zeit 3½ cm. Druckdifferenz ½ cm. Durch Spülung wird in 5 Min. bei 20 cm Druck die Anfangsausflußmenge erreicht.

Versuch 32. Esculenta ♀. Gefäßweite 94 Tropfen bei 20 cm H_2O Druck. Druck bleibt konstant. Minimaldruck 4 cm. Durchspülung von 0,006 mg Suprarenin in 20 ccm Gummi Ringer. Die Ausflußmenge sinkt auf 12 Proz. Das Präparat bleibt 1 Stunde ohne Circulation. Minimaldruck nach dieser Zeit 3 cm, liegt also 1 cm tiefer als vor der Giftwirkung. Durch Spülung wird in etwa 6 Min. die Anfangsausflußmenge erreicht.

Versuch 33. Esculenta ♂. Gefäßweite 68 Tropfen bei 20 cm H_2O Druck. Minimaldruck 3 cm. Durchströmung mit 0,006 mg Suprarenin in 20 ccm Gummi Ringer. Die Ausflußmenge geht auf 9 Proz. herab. Das Präparat bleibt 1 Stunde ohne Circulation. Minimaldruck nach dieser Zeit unter einsetzender Spülung 5 cm. Druckdifferenz 2 cm. Durch Spülung wird in 6 Minuten die Anfangsausflußmenge erreicht. Etwa 20 ccm der aus der Vene beim Einsetzen der Spülung kommenden Flüssigkeit werden durch ein zweites Froschpräparat geschickt und setzen hier in 7 Minuten die Ausflußmenge auf 46 Proz. herab. Diese Spülflüssigkeit ist also noch suprareninhaltig.

Wie die Bestimmungen des Minimaldruckes beweisen, ist die Giftwirkung durch den Circulationsstillstand abgeschwächt worden. Sie läßt sich durch die wieder einsetzende Spülung in wenigen Minuten ganz aufheben. Diese Tatsache hat für die Auffassung der praktischen Suprareninwirkung einige Bedeutung. Die Circulation ist in einem unter Suprareninwirkung stehenden Gewebe eine mini-

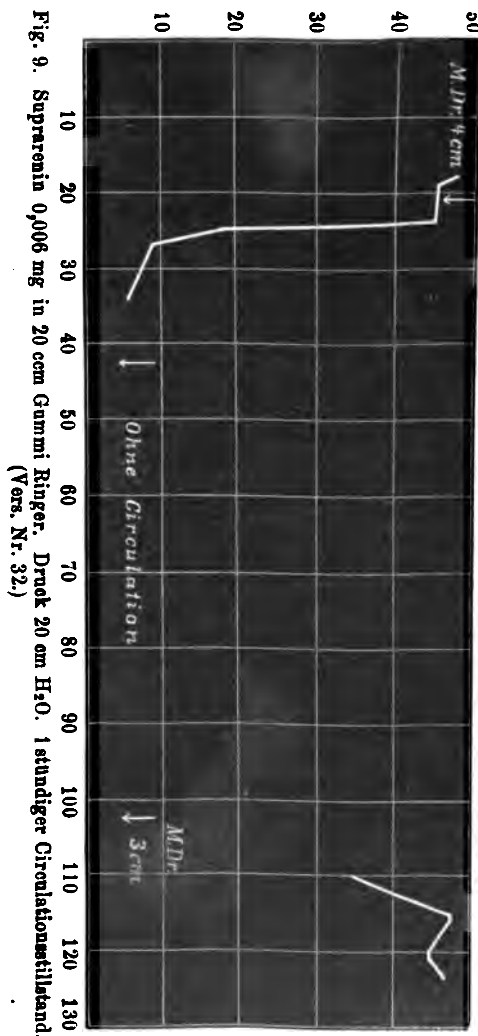


Fig. 9. Suprarenin 0,006 mg in 20 ccm Gummi Ringer. Druck 20 cm H_2O. 1stündiger Circulationsstillstand. (Vers. Nr. 32.)

male. Die Entgiftung des Suprarenins ist aber von der Circulation nicht abhängig, sondern erfolgt auch ohne dieselbe unter der zerstörenden Tätigkeit der glatten Muskelzellen. Möglicherweise spielen auch hier Oxydationsprozesse eine Rolle.

6. Suprarenin und Kokain.

Aus rein praktischen Gründen habe ich die Gefäßwirkung von Suprarenin in Verbindung mit einigen örtlich anästhesierenden Mitteln untersucht. Da nach der Angabe H. Brauns (4) Kokain, Eukain und Tropakokain alles leisten, was man von solchen Mitteln überhaupt erwarten darf, so kamen für meine Versuche nur diese 3 Substanzen in Frage. Ich ließ die salzsauren Salze dieser Lokalanäthetica in Gummi Ringer gelöst in der Konzentration 1:1000 auf die Gefäßwand wirken. Als Suprarenindosis benutzte ich die oben charakterisierten Mengen von 0,002 und 0,006 mg.

Besonders betonen möchte ich, daß die Mittel vom Gefäßinnern aus zur Wirkung kamen. Es entspricht dies nicht den bei der praktischen Herstellung einer Anästhesie realisierten Verhältnissen, wo die Wirkung von außen auf die Gefäßwand erfolgt. Es soll in dieser Beziehung z. B. beim Kokain in der Tat ein Wirkungsunterschied bestehen. Die bekannte am Frosch und am Warmblüter nach der Applikation auf Schleimhäute oder nach subkutaner Injektion beobachtete, schon von Anrep (1) erwähnte gefäßkonstriktorische Eigenschaft des Kokains soll bei der Wirkung vom Gefäßinnern her nicht zum Ausdruck kommen. So fand Kobert (11) bei seinen Durchströmungsversuchen am Warmblüter beim Kokain keine Gefäßwirkung. Brodie (5) stellte bei Versuchen mit einer etwa 1 proz. Kokainlösung nach vorübergehender geringfügiger Verengerung eine ausgesprochene Erweiterung der Gefäße fest. Jedenfalls sind nach dieser Richtung hin weitere Versuche anzustellen.

Wie die Arbeiten H. Brauns gezeigt haben, erhält man bei der Injektion eines Adrenalin (Suprarenin)-Kokaingemisches in die Haut oder ins subkutane Gewebe eine außerordentlich starke Anämie, die sich bis zur völligen Circulationslosigkeit steigern kann. Das Kokain vermag also praktisch die gefäßverengernde Eigenschaft des Suprarenins nicht einzuschränken. Diese am Menschen beobachtete Tatsache vermochte ich durch Versuche an meinem Präparat zu bestätigen. Wenn ich auf die Froschgefäße ein Suprarenin-Kokaingemisch einwirken ließ, so erhielt ich voll die erwartete Suprareninwirkung.

Versuch 34. Esculenta ♀. Gefäßweite 69 Tropfen bei 20 cm H_2O Druck.

Durchströmung mit 0,002 mg Suprarenin in 10 ccm Kokain 1 : 1000. Die Ausflußmenge sinkt rasch auf 3 Proz. Bei Spülung mit Gummi Ringer geht unter zeitweiliger Steigerung des Druckes auf 30 cm die Ausflußmenge wieder in die Höhe.

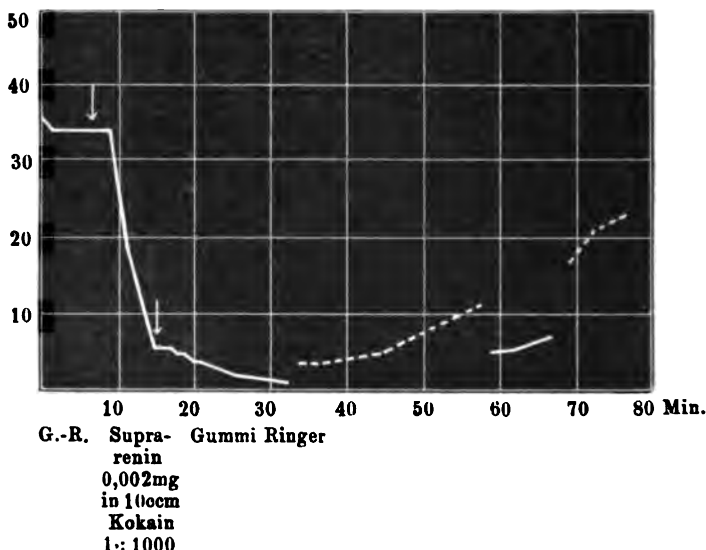


Fig. 10. ——— Druck 20 cm H_2O. - - - - Druck 30 cm H_2O. Versuch Nr. 34.

Eine geringe Abschwächung der Suprareninwirkung war zu konstatieren, wenn ich das Präparat eine Zeitlang mit Kokain durchströmte und dann erst das Suprarenin einwirken ließ.

Versuch 35. Esculenta ♀. Gefäßweite 70 Tropfen bei 20 cm H_2O Druck. Der Druck bleibt konstant. Das Präparat wird 22 Minuten mit Kokain 1 : 1000 gespült. Dann werden 0,002 mg Supraranin in 10 ccm Gummi Ringer durch die Gefäße geschickt. Die Ausflußmenge sinkt auf 14 Proz. Bei Spülung mit Kokain 1 : 1000 geht die Ausflußmenge ziemlich rasch wieder in die Höhe.

Bei einem Kontrollversuch sank an einem andern Präparat nach einer 35 Minuten dauernden Kokainspülung die Ausflußmenge auf 42 Proz. (Gefäßweite 52 Tropfen bei 20 cm H_2O Druck).

Ich befinde mich hier in Übereinstimmung mit Brodie (5), der am Warmblüter nach Durchströmung der hinteren Extremitäten mit einer etwa 1 proz. Blut-Kokainlösung eine ausgesprochene, aber doch etwas abgeschwächte Adrenalinwirkung beobachtete. Auch durch noch größere Kokaindosen konnte in Brodies Versuchen die Wirkung des Adrenalins nicht vernichtet werden.

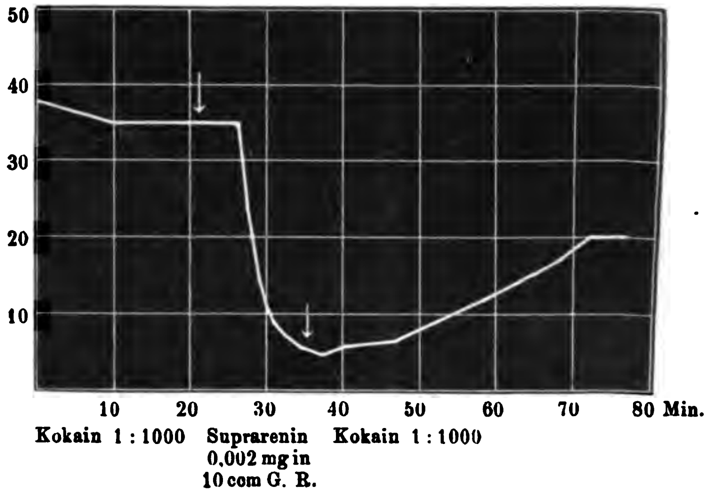


Fig. 11. Druck 20 cm H_2O. Versuch Nr. 35.

7. Suprarenin und Eukain.

Vom Eukain wird angegeben (Gaetano Vinci (16), Hernette (10), Dolbeau (6) u. a.), daß es vasodilatatorisch wirke. Bei Einträufelung in die Konjunktiva oder nach subkonjunktivaler Injektion wurde eine Erweiterung der Bindehautgefäße beobachtet. Vinci (16) vermutete, daß es sich hierbei um eine Lähmung sympathischer Nervenfasern handele. Experimentelle Untersuchungen über dieses Problem scheinen nicht angestellt worden zu sein. Mein Präparat ist zur Entscheidung der Frage nicht geeignet. Versuche, die ich mit Eukaindurchströmungen machte, führten zu keinen eindeutigen Ergebnissen. Dagegen wurde die Suprareninwirkung vom Eukain in bemerkenswerter Weise beeinflußt.

Ein Gemisch von Suprarenin und Eukain[1]) übt auf die Gefäße eine viel geringere konstriktorische Wirkung aus als die gleiche Suprarenindosis allein. Einer der hierher gehörigen von mir angestellten Versuche möge das veranschaulichen.

Versuch 36. Esculenta ♀. Gefäßweite 52 Tropfen bei 25 cm H_2O Druck. Durchströmung von 30 ccm einer Eukainlösung 1 : 1000 mit Suprarenin 0,006 mg. Der Druck bleibt konstant. Die Ausflußmenge sinkt gleichmäßig auf 63 Proz. Bei einsetzender Spülung mit Gummi Ringer geht sie allmählich wieder in die Höhe und erreicht nach 60 Minuten 96 Proz. der Anfangsausflußmenge. Dann wird das Präparat mit 30 ccm Gummi Ringer und 0,006 mg Suprarenin durchströmt. Nachdem

1) Eucainum hydrochloricum B.

etwa die Hälfte des Giftes durchgeflossen war, ist die Ausflußmenge auf 26 Proz. gesunken. Der Versuch wird abgebrochen.

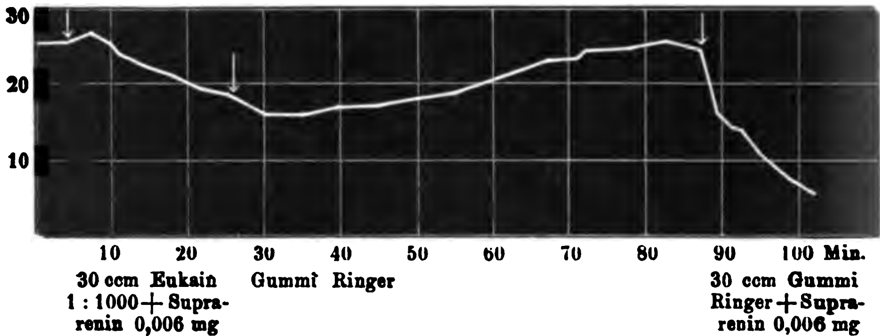


Fig. 12. Druck 25 cm H_2O. Vers. Nr. 36.

Die Gefäßverengerung tritt bei Durchströmung mit Suprarenin und Eukain langsamer und in abgeschwächtem Grade ein. Eine dauernde Schädigung erleidet die Gefäßwand nicht. Sie dehnt sich bei Spülung mit indifferenter Flüssigkeit allmählich wieder bis zur Norm aus. Läßt man dann auf dasselbe Präparat dieselbe Suprareninmenge in gleicher Konzentration, aber in indifferenter Flüssigkeit gelöst einwirken, so tritt die starke Suprareninwirkung ein. Auch nach längerer Durchströmung des Präparates mit Eukainlösung ist noch eine erhebliche Suprareninwirkung herbeizuführen, wenn man das Suprarenin länger einwirken läßt, d. h. eine größere Dosis in der gewöhnlichen Konzentration 2:10000000 in die Gefäße schickt. Stellt man aber den Versuch so an, daß man eine kleine Suprareninmenge auf ein Präparat wirken läßt, das mit Eukain vorgespült ist, und schickt man dann dieselbe Dosis in gleicher Konzentration durch ein zweites Tier, das vorher mit indifferenter Flüssigkeit durchströmt worden ist, so erhält man im ersten Fall eine bedeutend abgeschwächte Gefäßwirkung.

Versuch 37. Esculenta ♀. Gefäßweite 59 Tropfen bei 30 cm H_2O Druck. Der Druck bleibt konstant. Das Präparat wird 40 Minuten mit Eukain 1:1000 durchströmt. Dann werden 0,012 mg Suprarenin in 60 ccm Gummi Ringer durch die Gefäße geschickt. Die Ausflußmenge sinkt rasch auf 27 Proz. und dann allmählich auf 14 Proz. Der Versuch wird abgebrochen.

Versuch 38. 2 Esculenten ♀ von gleicher Größe. Esculenta I 1 Stunde mit Eukain 1:1000 gespült. Gefäßweite nach dieser Zeit 70 Tropfen bei 25 cm H_2O Druck. Durchströmung mit 0,002 mg Suprarenin in 10 ccm Gummi Ringer. Die Ausflußmenge sinkt rasch auf 69 Proz.

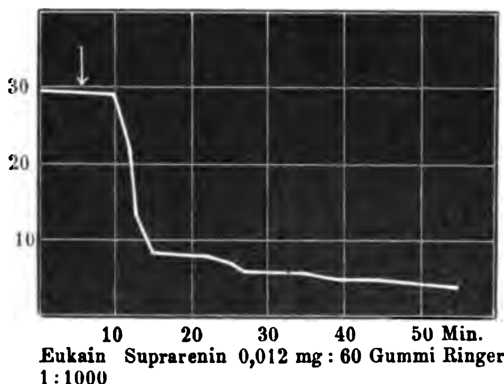


Fig. 13. Druck 30 cm H_2O. Versuch Nr. 37.

Nach Durchfließen der Suprareninlösung Spülung mit Eukain 1 : 1000. Die Ausflußmenge geht rasch in die Höhe und erreicht schon in etwa 13 Minuten die Anfangsausflußmenge, die dann überschritten wird. Esculenta II ½ Stunde mit Gummi Ringer gespült. Gefäßweite nach dieser Zeit 70 Tropfen bei 20 cm H_2O Druck. Durchströmung mit 0,002 mg Suprarenin in 10 ccm Gummi Ringer. Die Ausflußmenge sinkt rasch auf 4 Proz. Nachdem der Druck zeitweise auf 25 cm gesteigert worden ist, geht unter Gummi Ringer Spülung die Ausflußmenge allmählich in die Höhe.

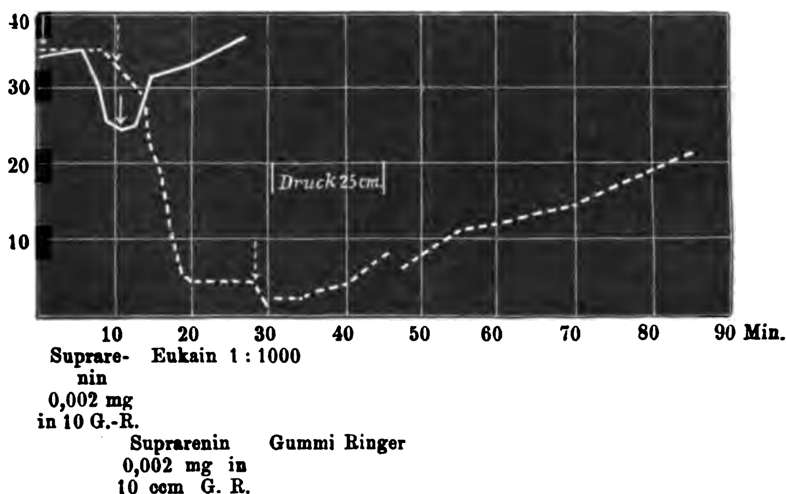


Fig. 14. Esculenta I (Kurve ausgezogen) vorher 1 St. mit Eucain 1 : 1000 gespült. Druck 25 cm H_2O. Esculenta II vorher ½ St. mit Gummi Ringer gespült. Druck 20 cm H_2O. Versuch Nr. 38.

Stellt man an dem Präparate eine starke Suprareninwirkung her und spült dann mit Eukainlösung, so geht die Ausflußmenge ziemlich rasch wieder in die Höhe.

Versuch 39. Esculenta ♂. Gefäßweite 70 Tropfen bei 30 cm H_2O Druck. Durchströmung mit 0,002 mg Suprarenin in 10 ccm Gummi Ringer. Die Ausflußmenge sinkt sehr rasch auf 1,4 Proz. Das Gift ist dabei noch nicht ganz durchgeflossen. Bei einsetzender Spülung mit Eukainlösung geht die Ausflußmenge ziemlich rasch wieder in die Höhe.

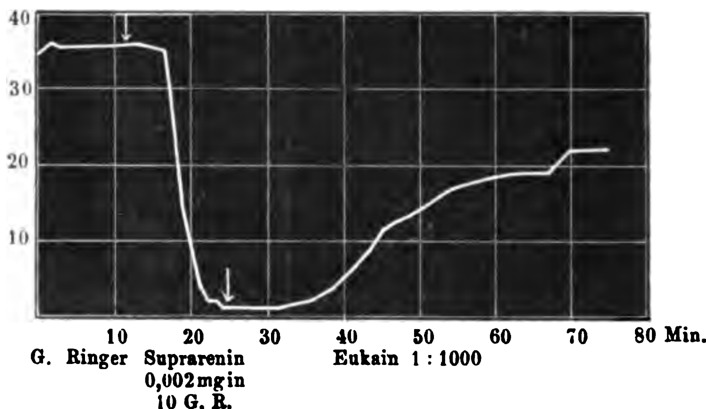


Fig. 15. Druck 30 cm H_2O. Versuch Nr. 39.

Eukain schwächt, wie aus allen Versuchen hervorgeht, die Gefäßwirkung von Suprarenin deutlich ab. Übertroffen wird es in dieser Beziehung vom Tropakokain.

8. Suprarenin und Tropakokain.

Tropakokain besitzt keine wesentliche Wirkung auf die Gefäße. Wie aber schon Rode (14) bei der Oberflächenanästhesierung von Schleimhäuten gefunden hat, verliert Adrenalin beim Zusatz von Tropakokain fast ganz seine gefäßverengernde Eigenschaft. Auch ich habe im Tropakokain einen wirksamen Antagonisten des Suprarenins kennen gelernt.

Ich prüfte zunächst in einigen Versuchen die Wirkung eines Tropakokain-Suprareningemisches auf die Gefäße.

Versuch 40. Esculenta ♀. Gefäßweite 53 Tropfen bei 25 cm H_2O Druck. Durchströmung von 30 ccm einer Tropakokainlösung 1 : 1000 mit Suprarenin 0,006 mg unter 25 cm Druck. Durchströmungsdauer des Giftes 18 Minuten. Die Ausflußmenge sinkt in dieser Zeit allmählich auf 70 Proz. Bei einsetzender Spülung mit Gummi Ringer geht sie langsam wieder in die Höhe und erreicht in 12 Minuten 81 Proz. der Anfangsausflußmenge.

Dieselbe Suprarenindosis wird in 30 ccm Gummi Ringer unter 30 cm H_2O Druck durch eine zweite gleich große Esculenta geschickt (Gefäßweite 47 Tropfen bei 30 cm H_2O Druck). Die Ausflußmenge sinkt rasch auf 17 Proz.

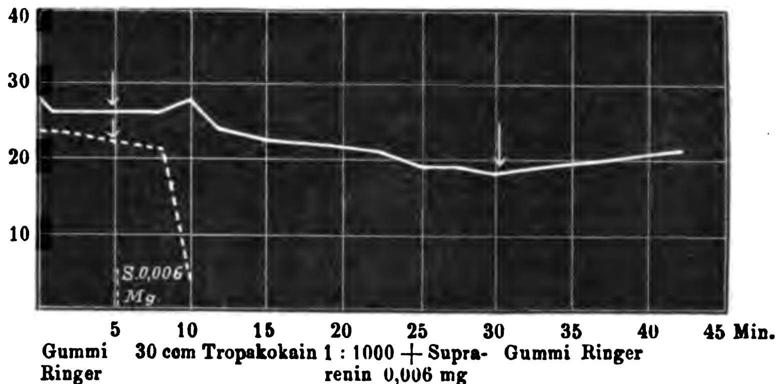


Fig. 16. Druck 25 cm H_2O. ——— Escul. I, - - - - - Escul. II. Vers. Nr. 40.

Versuch 41. Esculenta ♀. Gefäßweite 42 Tropfen bei 25 cm H_2O Druck. Durchströmung von 30 ccm einer Tropakokainlösung 1 : 1000 mit Suprarenin 0,006 mg unter 25 cm Druck. Durchströmungsdauer des Giftes 16 Minuten. Die Ausflußmenge sinkt in dieser Zeit auf 71 Proz. Bei Spülung mit Gummi Ringer geht sie wieder in die Höhe und erreicht in 12 Minuten 94 Proz. der Anfangsausflußmenge. In den zur Aortenkanüle führenden Schlauch werden 0,006 mg Suprarenin in 0,3 ccm Gummi Ringer gelöst injiziert. Nach 5 Minuten ist die Ausflußmenge auf 31 Proz. der vorher erreichten gesunken.

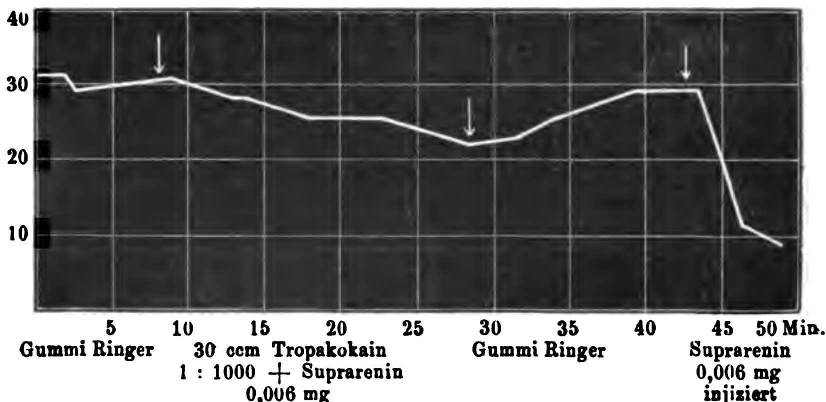


Fig. 17. Druck 25 cm H_2O. Versuch Nr. 41.

Aus diesen Versuchen geht hervor, daß ein Gemisch von 30 mg Tropakokain und 0,006 mg Suprarenin eine beträchtlich geringere gefäßkonstriktorische Wirkung besitzt als die entsprechende Suprarenindosis allein. Die Gefäßverengerung tritt bei Durchströmung mit dem Tropakokain-Suprareningemisch langsamer ein und erreicht

bei weitem nicht den Grad wie bei reinem Suprarenin. Die Wirkung von Tropakokain-Suprarenin läßt sich durch Spülung mit indifferenter Flüssigkeit relativ rasch wieder aufheben. Noch deutlicher tritt die antagonistische Wirkung des Tropakokains in folgenden Versuchen hervor:

Versuch 42. Esculenta ♀. Gefäßweite 100 Tropfen bei 25 cm H_2O Druck. Durchströmung von 30 ccm einer Tropakokainlösung 1 : 1000 mit Suprarenin 0,006 mg unter 25 cm Druck. Die Ausflußmenge sinkt auf 5 Proz. Bei Spülung mil Tropakokain 1 : 1000 erfolgt unter zeitweiliger Drucksteigerung auf 40 cm ein rasches Heraufgehen der Ausflußmenge, so daß in 27 Minuten 92 Proz. der Normalausflußmenge erreicht werden. Erneute Durchströmung von 30 ccm einer Tropakokainlösung 1 : 1000 mit Suprarenin 0,006 mg unter 25 cm Druck. Die Ausflußmenge sinkt auf 51 Proz. Bei Spülung mit Tropakokain 1 : 1000 steigt die Ausflußmenge wieder an und erreicht in 5 Minuten 63 Proz. der Anfangsausflußmenge.

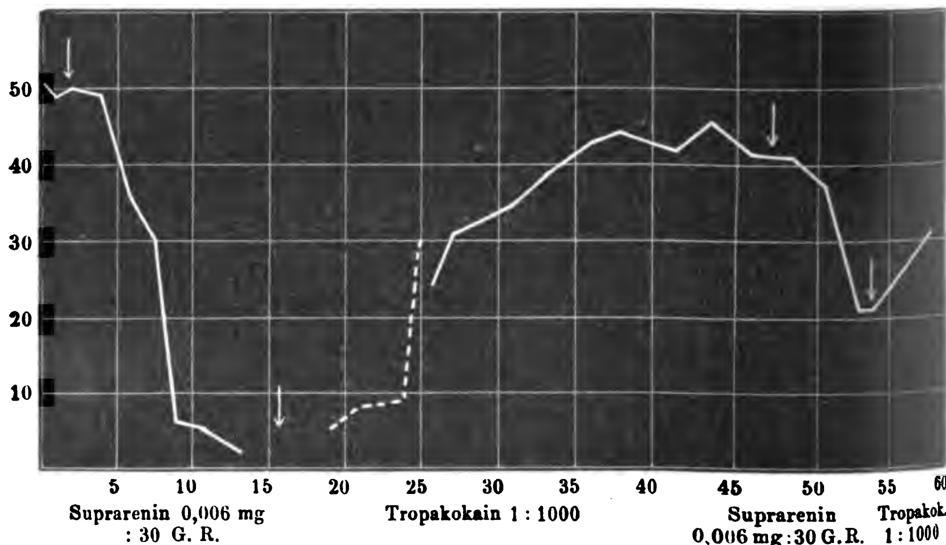


Fig. 18. ——— Druck 25 cm H_2O. - - - - - Druck 40 cm H_2O. Versuch Nr. 42.

Versuch 43. Esculenta ♀. Gefäßweite 118 Tropfen bei 25 cm H_2O Druck. Durchströmung von 0,002 mg Suprarenin in 10 ccm Gummi Ringer. Die Ausflußmenge sinkt auf 14 Proz. Bei Spülung mit Tropakokain 1 : 1000 geht die Ausflußmenge rasch herauf und erreicht in 20 Minuten 81 Proz. der Anfangsausflußmenge. Erneute Durchströmung mit 0,002 mg Suprarenin in 10 ccm Gummi Ringer. Die Ausflußmenge sinkt auf 73 Proz. der vorher erreichten. Spülung mit Tropakokain 1 : 1000. Die Ausflußmenge geht herauf und erreicht in 9 Minuten 87 Proz. der vorher erreichten Ausflußmenge. Andauernde Spülung mit

einer Suprareninlösung von derselben Konzentration wie verher. Langsames Herabgehen der Ausflußmenge auf 33 Proz. in 22 Minuten. Der Versuch wird abgebrochen. Es steht zu erwarten, daß schließlich dieselbe Supraremininwirkung erreicht worden wäre wie bei der ersten Durchströmung.

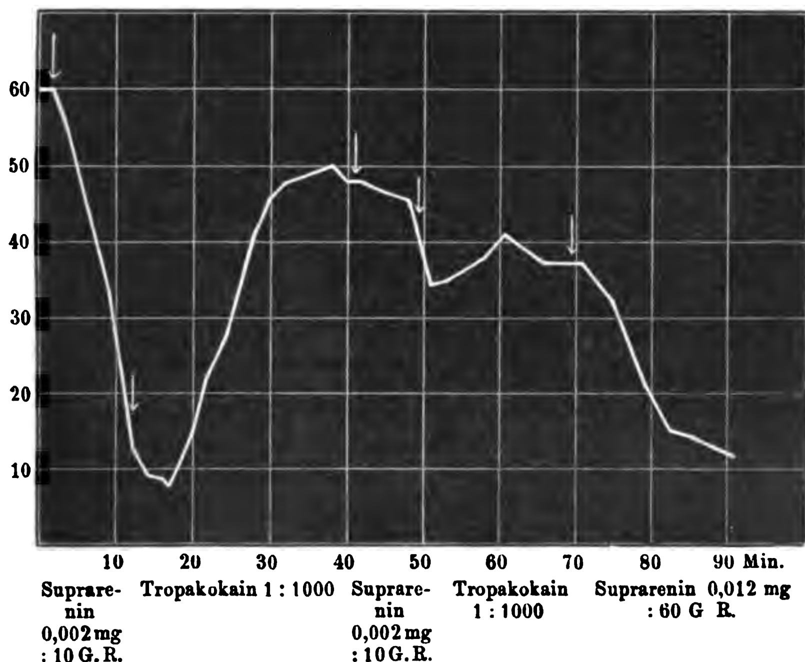


Fig. 19. Druck 20 cm H_2O. Versuch Nr. 43.

Ein unter Supraremininwirkung stehendes Gefäß vermag sich also bei Spülung mit Tropakokain rascher wieder auszudehnen als bei Spülung mit indifferenter Flüssigkeit. Die Supraremininwirkung auf die Gefäße tritt bei einem Präparate, das eine Zeitlang mit Tropakokain durchströmt worden ist, in erheblich abgeschwächtem Grade auf. Durch lang anhaltende Spülung mit Suprarenin kann schließlich die Tropakokainwirkung aufgehoben, und allmählich die volle Supraremininwirkung erreicht werden.

9. Zusammenfassung.

Durch quantitative Versuche konnte an dem Froschpräparat die Abhängigkeit der Supraremininwirkung von der Höhe der angewandten Dosis dargetan werden. Ferner war quantitativ nachzuweisen, daß ene mit dem Luftsauerstoff in Verbindung stehende wässerige Lösung von

borsaurem Suprarenin beträchtlich an Wirksamkeit verliert. Durch eine weitere Versuchsreihe wird es sehr wahrscheinlich gemacht, daß eine Affinität von Zellen der Gefäßwand zu Suprarenin im Sinne einer starken elektiven Aufnahmefähigkeit vorhanden ist. Aus den Versuchen ging hervor, daß die Aufnahme des Giftes um so größer ist, je größer die Zahl der für dasselbe aufnahmefähigen Zellen ist. Wie Durchströmungsversuche an kurarisierten Fröschen wahrscheinlich machen, handelt es sich hierbei um die glatten Muskelzellen. Weiterhin läßt sich nachweisen, daß Suprarenin auch bei sistierender Circulation in Verbindung mit der Gefäßwand jedenfalls unter der Tätigkeit der glatten Muskelzellen zerstört wird. Beim Zusatz von Kokain zum Suprarenin wurde eine volle Suprareninwirkung erzielt. Etwas abgeschwächt trat die Suprareninwirkung zutage, wenn das Präparat erst mit Kokain und dann mit Suprarenin durchströmt wurde. Eine wesentliche Abschwächung der Suprareninwirkung war durch Zusatz von Eukain und Tropakokain zu erzielen. Diese Abschwächung trat besonders beim Einwirkenlassen von Gemischen dieser Substanzen mit Suprarenin zutage. Tropakokain vermochte eine Suprareninwirkung rasch aufzuheben. Bei Anwendung größerer Suprarenindosen vermochte aber auch nach vorheriger Spülung mit Eukain und Tropakokain allmählich eine erhebliche Gefäßverengerung hervorgerufen zu werden.

Für die Praxis ist nach diesen Versuchen die Anwendung von Kokain-Suprareningemischen allein zu empfehlen.

Literatur.

1) v. Anrep, Über die physiologische Wirkung des Cocain. Pflügers Archiv f. d. ges. Physiol. Bd. XXI. 1879.

2) Boehm, Einige Beobachtungen über die Nervenendwirkung des Curarin. Dieses Archiv. Bd. XXXV. 1895.

3) Braun, Über den Einfluß der Vitalität der Gewebe auf die örtlichen und allgemeinen Giftwirkungen lokal-anästhesierender Mittel und über die Bedeutung des Adrenalins für die Lokalanästhesie. Langenbecks Archiv. Bd. 69. S. 553.

4) Braun, Experimentelle Untersuchungen und Erfahrungen über Leitungsanästhesie. Langenbecks Archiv. Bd. 71. Heft 1.

5) Brodie and Dixon, Contributions to the physiology of the lungs Part II. On the Innervation of the Pulmonary Blood Vessels; and some Observations on the Action of Suprarenal Extract. The Journ. of Physiology. Vol XXX. Nos. 5 & 6. February 25, 1904.

6) Dolbeau, Contribution à l'étude de l'anesthésie en chirurgie oculaire per l'emploi de l'Eucaine B. Cit. nach Chapiro: L'Eucaine B comme anesthésique local. Thèse de Paris. 1898.

7) O. Frank, Zur Dynamik des Herzmuskels. Zeitschr. f. Biol. N. F. 1895. Bd. XIV. S. 370.

8) Gottlieb, Über die Wirkung des Nebennierenextrakts auf Herz und Gefäße. Dieses Archiv. 1900. Bd. XLIII. S. 286.

9) Gottlieb und Magnus, Über den Einfluß der Digitaliskörper auf die Hirncirculation. Dieses Archiv. Bd. XLVIII. S. 262.

10) Hernette, L'eucaine. Thèse de Paris. 1897.

11) Kobert, Über die Beeinflussung der peripheren Gefäße durch pharmakologische Agentien. Dieses Archiv. Bd. XXII. S. 77.

12) Langley, Observations on the physiological action of extracts of the supra-renal bodies. Journ. of physiol. 1901—1902. Vol. XXVII. p. 237.

13) Oliver and Schäfer, The physiological effects of extracts of the suprarenal capsules. Journ. of physiolog. Vol. XVIII. p. 263.

14) Rode, Das Adrenalin in der Rhino-Laryngologie. Wiener klin. Rundschau. 1902. Nr. 33, 34.

15) Tillie, Über die Wirkungen des Curare und seiner Alkaloide. Dieses Archiv. Bd. XXVII. S. 1. 1890.

16) Vinci, Über das Eucain B. Virchows Archiv. Bd. 149. 1897.

XXX.

Aus der med. Poliklinik zu Jena.

Über die Herkunft der autolytischen Fermente.

Von

M. Matthes.

In einer in diesem Archiv publizierten Arbeit [1]) konnte ich den Nachweis führen, daß das im Urin ausgeschiedene, in saurer Lösung wirksame Ferment Pepsin sei und nicht etwa ein autolytisches Ferment, denn es verschwindet nach der Totalextirpation des Magens.

Ich möchte zu dieser Arbeit zunächst bemerken, daß der dort beschriebene Hund nach 5 Monaten im tiefsten Marasmus zugrunde ging. Die Sektion konnte eine besondere Todesursache nicht feststellen, dagegen ergab sich, daß doch ein kleiner Rest Magenschleimhaut erhalten war. Ein neuer Blindsack, wie bei dem von Ludwig und Ogata beschriebenen Hunde hatte sich jedoch nicht gebildet.

Die mikroskopische Untersuchung, welche Herr Privatdozent Dr. Grohé auszuführen die Güte hatte, ergab, daß der stehengebliebene Streifen Magenschleimhaut ca. 7 mm breit war und daß die Zellen derselben größtenteils degeneriert waren. Die Kerne der Epithelzellen sind meist tief basalständig; viele Zellen nehmen keine intensive oder überhaupt keine Chromatinfärbung mehr an. Es finden sich außerdem entzündliche Veränderungen, namentlich in der Submukosa sind zahlreiche Infiltrationsherde vorhanden, welche die Glandulae gastricae stellenweise weit auseinanderdrängen. Diese Entzündungsherde häufen sich besonders in der Gegend, wo Magen- und Duodenum-Schleimhaut zusammenstoßen. Die Lumina der Magendrüsen sind dort scheinbar ganz geschwunden, so daß die letzteren als solide Stränge erscheinen. Die Ketten des Duodenum zeigen in dem ersten Abschnitte desselben mangelhafte Kernfärbung, z. T. sind die Kerne gänzlich geschwunden. Wegen der starken Infiltration ist eine scharfe Grenze zwischen Magen-

1) M. Matthes, Über die Herkunft der Fermente im Urin. Dieses Archiv. Bd. XLIX. S. 107.

und Darmschleimhaut nicht zu erkennen; besser ist die Grenze zwischen dem Epithel des Oesophagus und der Magenschleimhaut ausgebildet. Es finden sich in dem flachen Epithel des Oesophagus größere Mengen von Blutfarbstoff.

Man sieht also, daß sehr reichliche Degenerations- und Entzündungsprozesse vorhanden sind, und es kann deswegen nicht wunder nehmen, daß dieser geringe und pathologisch veränderte Rest von Magenschleimhaut nicht mehr soviel Pepsin absonderte, daß es im Urin nachweisbar gewesen wäre. Es war aber jedenfalls durch diese Magenexstirpation der sichere Nachweis geführt, daß die eiweißverdauenden Fermente, speziell das Pepsin, resorbiert werden; ferner, daß sie, mögen sie nun als Zymogene oder als fertige Fermente in den Kreislauf gelangen, jedenfalls ihre Wirksamkeit nicht einbüßen, sondern sie unter geeigneten Bedingungen zu entfalten vermögen.

Es war nunmehr die Aufgabe, zu untersuchen, ob die in alkalischer Lösung wirksamen eiweißspaltenden „autolytischen" Fermente autochthon entständen oder ob sie als resorbiertes Trypsin aufzufassen seien.

Ich habe schon in der erwähnten Publikation darauf hingewiesen, daß die Angaben Jacobys[1]), welche eine Differenz in der Wirkung der autolytischen Fermente und des Trypsins feststellten, nicht unbedingt dafür sprechen, daß wirklich eine Verschiedenheit vorliegt. Auch Jacoby selbst ist in dieser Beziehung vollkommen kritisch, es kann sich nach ihm bei den autolytischen Fermenten durchaus um eine modifizierte Trypsinwirkung, sei es durch Abschwächung, sei es durch das Zusammenwirken mehrerer Fermente, handeln. Auch Jacobys letzte schöne Arbeit, die eine Differenz in der Wirkung des Leber- und Lungenfermentes feststellte, scheint mir diesen Einwurf nicht völlig zu beseitigen.

Daher habe ich unternommen, nachzusehen, ob nach einer Totalexstirpation des Pankreas sich noch Autolyse in der Leber nachweisen ließe oder nicht. Als Versuchstiere wurden Hunde verwendet.

Die Operation ist, wenn man wenigstens das Pankreas wirklich völlig ausrotten will, bekanntlich ziemlich subtil. Ich bin deswegen meinem lieben, inzwischen verstorbenen Kollegen Dr. Grohé von der chirurg. Klinik, der mit mir die Hunde operierte, und ebenso meinem Assistenten, Dr. von Gößnitz, der uns dabei half, zu besonderen Danke verpflichtet. Von einer ganzen Reihe operierter Tiere konnten schließlich

1) Jacoby, Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. XXX und Hoffmeisters Beiträge, Bd. III.

doch nur wenige zur Entscheidung der Frage benutzt werden. Die Untersuchungsmethode war die gleiche, wie sie Jacoby für die Lungenautolyse angewendet hat. Es wurde aus der aseptisch entnommenen Leber ein möglichst feiner Brei aseptisch mittels eines Wiegemessers hergestellt. Von diesem wurden abgewogene Mengen mit abgemessenen Mengen Toluolwasser in sterilen Gefäßen übergossen und nach 6—20 Stunden in folgender Weise untersucht: es wurde filtriert und dann erstens eine Stickstoffbestimmung des Filtrates nach Kjeldahl vorgenommen, zweitens wurde eine weitere Probe desselben mit Zinksulfat unter Zusatz einiger Tropfen Schwefelsäure ausgesalzen und nach 24 Stunden filtriert. In diesem Filtrate wurde gleichfalls der Stickstoff bestimmt. Eine zweite Portion des mit Toluolwasser übergossenen Leberbreies wurde auf 3 Wochen in den Brutschrank gestellt, dann durch Anlegung von aeroben und anaeroben Kulturen auf Sterilität geprüft und in gleicher Weise, wie die erste Portion, analysiert. Nicht steril gebliebenes Versuchsmaterial wurde verworfen.

Versuch I. Mittelgroßer Hund, operiert am 11. Januar, Pankreas völlig entfernt, Hund stirbt am 15. Januar. Starker Diabetes. Bauchwunde gut aussehend, keine Peritonitis.

Probe 1. 30 g Leberbrei + 200 g Toluolwasser in den Eisschrank gestellt.

Probe 2. 30 g Leberbrei + 200 g Toluolwasser in den Brutschrank gestellt.

Probe 1 wird nach 8 Stunden filtriert.

10 ccm des Filtrates entsprechen 10,9 ccm $^1/_{10}$ Normalnatronlauge = 0,3032 N in 200 ccm.

10 ccm des ausgesalzenen Filtrates entsprechen 2,6 ccm $^1/_{10}$ Normalnatronlauge = 0,0728 N in 200 ccm.

Nach 21 Tagen wird Probe 2 analysiert.

10 ccm des Filtrates entsprechen 19,3 ccm $^1/_{10}$ Normalnatronlauge = 0,5404 N in 200 ccm.

10 ccm des ausgesalzenen Filtrates entsprechen 11,5 ccm $^1/_{10}$ Normalnatronlauge = 0,322 N in 200 ccm.

Man sieht also, daß eine recht erhebliche Autolyse nachweisbar war.

Versuch II. Kleiner Spitz, am 14. August operiert, Pankreas völlig ausgerottet, stirbt am 16. August. Wunde nicht infiziert, keine Peritonitis, starker Diabetes.

Probe 1. 20 g Leberbrei + 200 ccm Toluolwasser in den Eisschrank gestellt.

Probe 2. 20 g Leberbrei + 200 ccm Toluolwasser in den Brutschrank gestellt.

Probe 1 wird nach 12 Stunden filtriert.

10 ccm des Filtrates entsprechen 9 ccm $^1/_{10}$ Normallauge = 0,252 N in 200 ccm.

10 ccm des ausgesalzenen Filtrates entsprechen 2 ccm $^1/_{10}$ Normallauge = 0,056 N in 200 ccm.

Probe 2 wird nach 21 Tagen analysiert.

10 ccm des Filtrates entsprechen 15,8 ccm $^1/_{10}$ Normallauge = 0,4424 N in 200 ccm.

10 ccm des ausgesalzenen Filtrates entsprechen 8,2 ccm $^1/_{10}$ Normallauge = 0,228 N in 200 ccm.

Zum Vergleich und zum Beweis, daß wirklich fermentative Vorgänge die Hauptschuld an der gefundenen Stickstoffvermehrung tragen, und daß ein anderer, nicht fermentativer Zerfall nur eine geringe Rolle spielt, sei folgender Versuch angeführt, in dem der Leberbrei mit dem Toluolwasser vorher durch Kochen sterilisiert wurde. Der Versuch mit nicht sterilisiertem Material von diesem Hunde mußte verworfen werden, da er nicht steril geblieben war.

Versuch III. Hund operiert am 25. April. Pankreas total exstirpiert, starker Diabetes. Der Hund biß sich am 3. Mai die Wunde auf und den Darm durch; das Material wurde wenige Stunden nach dem Tode gewonnen. Es wurden je 30 g Leberbrei mit 200 ccm Toluolwasser abgekocht.

10 ccm des Filtrates entsprechen 5 ccm $^1/_{10}$ Normallauge = 0,14 g N in 200 ccm.

10 ccm des ausgesalzenen Filtrates entsprechen 2,5 ccm $^1/_{10}$ Normallauge = 0,07 g N in 200 ccm.

Probe 2 ergab nach 22tägigem Verweilen im Brutschranke folgende Resultate:

10 ccm des Filtrates entsprechen 5,3 ccm $^1/_{10}$ Normallauge = 0,1484 g N in 200 ccm.

10 ccm des ausgesalzenen Filtrates entsprechen 3,5 ccm $^1/_{10}$ Normallauge = 0,098 g N in 200 ccm.

Man sieht also nur so geringe Unterschiede, daß sie in den Rahmen der Versuchsfehler fallen. Bemerkt mag werden, daß sich in den beiden ersten Versuchen am Schluß der Autolyse keine Albumosen nachweisen ließen, und daß in Versuch II zu diesem Zeitpunkt das Hämoglobin nicht zersetzt war, das Filtrat vielmehr die Hämoglobinstreifen im Spektralapparat deutlich erkennen ließ. Beim Versuch I war dies dagegen nicht mehr der Fall.

Es kann nun gegen die beiden Versuche vielleicht eingewendet werden, daß die Zeit zu kurz sei, in welcher nach der Operation der Tod der Tiere eingetreten ist (einmal 5, einmal 3 Tage). Es seien deswegen noch 2 Versuche angeführt, in denen kleine Reste von Pankreas stehen geblieben waren, die Tiere zwar auch starken Diabetes bekamen, aber weit länger lebten.

Versuch IV. Großer Hund, operiert am 6. Juli, stirbt am 12. August. Das Tier war auf das äußerste abgemagert, diabetisch. Einige Nahtstellen eiterten. Keine Peritonitis. Vom Pankreas sind 2 kleinere Reste, ein bohnengroßes und ein etwa daumennagelgroßes erhalten; beide stehen mit dem Ductus und dadurch mit dem Darm in Verbindung.

Probe 1. 18 g Leber + 200 g Toluolwasser.

Probe 2. Ebenso.

Probe 1 wird nach 12 Stunden filtriert.

10 ccm des Filtrats entsprechen 17,9 ccm $^1/_{10}$ Normallauge = 0,502 g N für 200 ccm.

10 ccm des ausgesalzenen Filtrates entsprechen 3,1 ccm $^1/_{10}$ Normallauge = 0,089 g N für 200 ccm.

Probe 2 wird am 18. Tage aus dem Brutschrank genommen.

10 ccm des Filtrats entsprechen 38,7 ccm $^1/_{10}$ Normallauge = 1,123 g N für 200 ccm.

10 ccm des ausgesalzenen Filtrats entsprechen 17 ccm $^1/_{10}$ Normallauge = 0,576 g N für 200 ccm.

Versuch V. Spitz, operiert am 27. Mai. Pankreas bis auf einen kleinen Rest um den Ductus ausgerottet. Der Hund hatte in den ersten acht Tagen einen starken Diabetes, fraß sehr schlecht. Vom 15 Tage an war Zucker nicht mehr nachzuweisen. Der Hund wurde am 21 Tage durch Chloroform getötet. Bei der Sektion erweist sich, daß das stehengebliebene Stückchen Pankreas, etwa so groß wie das Endglied eines kleinen Fingers, ca. 2 cm lang und 1 cm breit ist. Von einer eiternden Nahtstelle aus hatte sich ein kleiner Bauchdeckenabsceß entwickelt, der aber gegen die Bauchhöhle gut abgeschlossen ist. Es wird nur Lebersubstanz, die in weiter Entfernung vom Abszeß liegt, verwendet.

Probe 1. 10 g Leber + 200 g Toluolwasser.

Probe 2 ebenso.

Probe 1 wird nach 12 Stunden filtriert.

10 ccm des Filtrats entsprechen 10,5 ccm $^1/_{10}$ Normallauge = 0,294 g N auf 200 ccm.

10 ccm des ausgesalzenen Filtrats entsprechen 1,3 ccm $^1/_{10}$ Normallauge = 0,036 g N auf 200 ccm.

Probe 2 wird 21 Tage später analysiert.

10 ccm des Filtrats entsprechen 18,4 ccm $^1/_{10}$ Normallänge = 0,315 g N auf 200 ccm.

10 ccm des ausgesalzenen Filtrats entsprechen 10,8 ccm $^1/_{10}$ Normallauge = 0,242 g N auf 200 ccm.

Auch in diesen beiden Versuchen konnten in der autolysierten Flüssigkeit weder Albumosen noch Peptone nachgewiesen werden, wohl aber war noch koagulables Eiweiß vorhanden. Tyrosin und Leucin konnten leicht kristallinisch nachgewiesen werden. Auch hier läßt sich also beidemal eine recht erhebliche Autolyse nachweisen. Die winzigen Reste vom Pankreas, die in beiden Versuchen noch vorhanden waren, dürften, wenn man wenigstens eine Analogie mit dem oben erwähnten stehengelassenen Stückchen Magenschleimhaut zuläßt, dafür kaum verantwortlich gemacht werden.

Ich füge noch einen Versuch an, der an der Leber eines nicht operierten Hundes angestellt wurde. Dieselbe war durch lange Zeit mit steriler physiologischer Kochsalzlösung infundiert und blutfreigewaschen worden. Die Leber sah zum Schluß der Auswaschung hellgelblichweiß aus, das Filtrat vom Leberbrei gab keine Hämoglobinstreifen mehr.

Probe 1. 30 g Leberbrei auf 200 ccm Toluollösung.

Probe 2 ebenso.

Probe 1 wird nach 17 Stunden filtriert.

10 ccm des Filtrats entsprechen 4,7 ccm $^1/_{10}$ Normallauge = 0,1156 g N für 200 ccm.

10 ccm des ausgesalzenen Filtrats entsprechen 1 ccm $^1/_{10}$ Normallauge = 0,028 g N für 200 ccm.

Probe 2 wird nach 23 Tagen filtriert.

10 ccm des Filtrats entsprechen 17,5 ccm $^1/_{10}$ Normallauge = 0,49 g N für 200 cm.

10 ccm des ausgesalzenen Filtrats entsprechen 11 ccm $^1/_{10}$ Normallauge = 0,308 g N für 200 cm.

Es läßt sich also auch an dieser ausgewachsenen Leber starke Autolyse nachweisen. Es zeigt dieses Verhalten, wie fest das Ferment an den Leberzellen haftet. Während der Stickstoffgehalt des wässrigen Leberauszugs sonst immer gegen 10 ccm $^1/_{10}$ Normallauge entsprach, oder noch höher war, ist er in diesem Versuch nur 4,7 ccm. Es sind also sicher mit dem Blut viele lösliche Eiweißkörper ausgewaschen, das Ferment aber nicht.

So sieht man denn, daß alle beschriebenen Versuche dahin drängen, autochthone Fermente anzunehmen. Der Befund war mir deswegen überraschend, als ich nach dem Verhalten des resorbierten Pepsins das Gegenteil zu denken geneigt war. Ich will auch keineswegs behaupten, daß das resorbierte Trypsin bei den als autolytisch beschriebenen Fermentwirkungen überhaupt keine Rolle spiele; nur das geht aus den Versuchen hervor, daß ohne die Gegenwart von Trypsin doch noch autolytische eiweißspaltende Vorgänge bei schwach alkalischer Reaktion beobachtet werden können.

Zum Schluß seien noch einige Befunde erwähnt, die mehr beiläufig bei diesen Versuchen erhoben wurden. Da im Pankreas fettspaltende Fermente produziert werden und da man nicht nur eiweißspaltende sondern auch andere z. B. die sekundäre Degeneration der peripheren Nerven als einen autolytischen Vorgang angesehen hatte, so habe ich einigen der operierten Tiere gleichzeitig mit der Operation den Nervus ischiadicus durchgeschnitten. Die Degeneration war in all den Fällen, in denen die Tiere die Operation länger als 1 Woche überlebten, stets deutlich ausgebildet. Mehrere dieser Tiere sind oben nicht angeführt, da die Leberauszüge derselben im Brutschrank nicht steril geblieben waren. Die Degeneration der Nerven geht also sicher noch nach Entfernung des Pankreas vor sich und ist nicht etwa auf resorbiertes Pankreasferment zurückzuführen.

Ferner hat bekanntlich Weinlandt[1]) den sehr interessanten Befund erhoben, daß dem Preßsaft der Schweinedarmschleimhaut die Trypsinverdauung hemmende Eigenschaften zukommen. Es schien mir nützlich, nachzusehen, ob diese Eigenschaft bei pankreaslosen Hunden noch erhalten wäre. Es wurde zu diesem Versuch der Darm von Hund Nr. III verwendet. Aus der Schleimhaut dieses Darmes wurde nach Weinlandts Vorschrift unter Zusatz von 20 ccm 0,7 proz. mit Natriumphosphat schwach alkalisch gemachter Kochsalzlösung ein Preßsaft hergestellt, nachdem durch Zerreiben mit Sand und Kieselguhr die Schleimhaut zerkleinert war (der erste und zweite Preßsaft wurden vereinigt).

Versuch VII.

20 ccm Preßsaft werden mit ebensoviel ccm 1 proz. gut wirksamer Trypsinlösung (Grübler) vermischt und ebenso als Kontrolle. 20 ccm der zur Herstellung des Preßsaftes benützten physio-

---

1) Weinlandts verschiedene Arbeiten in den letzten Bänden der Zeitschrift für Biologie.

logischen Kochsalzlösung. In beide Proben wurden je 0,4 g ungekochtes, in Glycerin konserviertes, gut ausgewaschenes Fibrin gegeben.

Die Probe mit dem Preßsaft ließen eine deutliche Verlangsamung der Verdauung erkennen. Während in der Kontrollprobe nach weniger als 2 Stunden das Fibrin völlig gelöst war, war es in der Probe mit Preßsaft um dieselbe Zeit noch gut zur Hälfte erhalten und wurde erst nach 5 Stunden völlig gelöst. Ich kann also den Befund Weinlandts auch für den Hund bestätigen und dahin erweitern, daß dieser die Trypsinverdauung hemmende Körper auch dann noch in der Darmschleimhaut vorhanden ist, wenn das Pankreas eine Woche zuvor exstirpiert war.

Endlich möchte ich noch auf einen mit unsrer Hauptfrage zwar nur locker im Zusammenhang stehenden Befund aufmerksam machen, der sich aber mit Weinlandts Versuchen an Würmern berührt. Die Taenia mediocannelata verhält sich dem Trypsin und Pepsin gegenüber verschieden. Setzt man die möglichst fein zerschnittenen, vorher gewaschenen Glieder derselben einer Trypsin- und eine andre Probe einer Pepsinverdauung aus, so wird nur die letztere verdaut, bezüglich zum Teil verdaut. Salzte ich Proben nach 4—24 Stunden mit Ammoniumsulfat aus, so gab das Filtrat der Pepsinverdauung stets, das der Trypsinverdauung nie Biuretreaktion. Dieses Verhalten würde für eine spezifische Antikörperwirkung sprechen, denn ich hatte durch eine feine Zerkleinerung der Stücke beiden Verdauungslösungen die Möglichkeit gegeben, in das Innere zu dringen, sodaß nicht etwa der Schutz der Randmembran allein in Betracht kommen konnte. Man hätte ja natürlich sonst denken können, daß diese Randmembran durch Säure angreifbar wäre, durch alkalische Lösungen dagegen nicht. Man würde in diesem Verhalten auch der toten Bandwürmer gegen die Trypsinverdauung wohl eine zweckmäßige Antikörperbildung zu erblicken haben.

Ich muß nach diesen Versuchen Weinlandt beistimmen, der eine solche annimmt, während ich früher glaubte, daß das Leben an sich die lebendige Substanz vor der Verdauung schützte [1]. Jedenfalls aber finden sich solche Antikörper nicht nur in den direkt der Trypsinwirkung ausgesetzten Zellen. Ich habe schon früher beobachten

1) M. Matthes, Wirkung von Enzymen auf lebendes Gewebe. Verhandlung des inneren Kongresses 1903 und Zieglers Beiträge 1903.

können [1]), daß rote Blutkörperchen ziemlich lange in tryptischen Verdauungslösungen sich erhalten, und mein Assistent Dr. Lommel konnte sich in auf meine Veranlassung angestellten Beobachtungen am heizbaren Objekttisch wiederholt überzeugen, daß weiße Blutkörperchen in wirksamen, tryptischen Verdauungslösungen lange Zeit ihre amöboiden Bewegungen fortsetzen. Sie tun das freilich nicht immer, ohne daß es uns bisher gelungen wäre, die Gründe für die Verschiedenheit dieses Verhaltens klarzustellen.

Die stillliegenden Leukocyten zerfallen nach verschieden langer Zeit, oft sehr bald, oft bleiben sie vielen Stunden erhalten.

---

1) M. Matthes, Experimenteller Beitrag zur Frage der Haemolyse. Münchener med. Wochenschrift. 1902. Nr. 1.

XXXI.

Bericht über die Pharmakologen-Vereinigung Leipzig 1904.

Unter dem Vorsitz des Herrn Prof. Boehm fand am 20. und 21. April im Anschluß an den Kongreß für innere Medizin in Leipzig eine Zusammenkunft deutscher Pharmakologen und in deutscher Sprache publicierender auswärtiger Fachgenossen statt. Es beteiligten sich an der Versammlung die Herren Joh. Bock (Kopenhagen), A. Heffter (Bern), J. Pohl (Prag), Fr. Franz (Berlin), H. v. Tappeiner (München), A. Jodlbauer (München), W. Filehne (Breslau), K. H. Baas (Breslau), M. Kochmann (Gent), J. Biberfeld (Breslau), E. St. Faust (Straßburg), H. Dreser (Elberfeld), E. Bürgi (Bern), M. Jaffé (Königsberg), H. Kionka (Jena), R. Kobert (Rostock), L. Thomas (Freiburg i. B.), W. Straub (Leipzig), A. Ellinger (Königsberg), R. Heinz (Erlangen), O. Loeb (Heidelberg), Fr. Müller (Berlin), W. Heubner (Straßburg i. E.), A. Luther (Leipzig), A. Läwen (Leipzig), C. G. Santesson (Stockholm), E. Kurdinofsky (St. Petersburg), R. Boehm (Leipzig), R. Gottlieb (Heidelberg).

In einer gemeinschaftlichen Sitzung mit dem Kongresse für innere Medizin wurden von seiten der Pharmakologen-Vereinigung Vorträge gehalten von v. Tappeiner „Über die Wirkung fluorescierender Stoffe“, von E. Faust „Über das Sepsin“ und von Fr. Müller „Über Sauerstoff-Analyse im Blute ohne Blutgaspumpe“.

Es fanden ferner zwei Sitzungen der Pharmakologen-Vereinigung im Hörsaale des pharmakologischen Instituts statt, in denen die Herren Santesson, Bürgi, Heffter, Fr. Müller, Ellinger, Kurdinofsky und Straub wissenschaftliche Mitteilungen machten und die Herren Gottlieb, Pohl, Müller, Straub, Läwen, Bock und Heffter Versuche demonstrierten. Über den Inhalt dieser Vorträge wird durch folgende Autorreferate berichtet.

C. G. Santesson (Stockholm): Einige Bemerkungen über die Wirkungsintensität der Semina und der Tinctura Strophanthi aus schwedischen Apotheken. (Nach Versuchen von Stud. med. F. Björn und E. Weißner).

In derselben Weise wie mehrere frühere Autoren (Bührer, A. Fränckel, Ziegenbein, Siebert, Focke u. a.) hat Redner die oben erwähnten Gegenstände, wie sie in verschiedenen Apotheken vor-

kommen, physiologisch geprüft. Die verschiedenartige Reaktion der Drogenproben konzentrierter H_2SO_4 gegenüber sowie die Angabe vieler Praktiker, daß Strophanthus immer schlechter wirke, forderten zu einer Untersuchung auf. Gepulverte, entfettete Samen wurden mit Alkohol extrahiert, das Alkoholextrakt in Wasser aufgelöst, der Gehalt der wässrigen Lösung an festen Bestandteilen genau bestimmt und die Lösung Temporarien subkutan eingespritzt. Bestimmt: Letalgabe auf 50 g Frosch in 30 Minuten. Die stärkste Droge (grünreagierend mit konz. H_2SO_4) wirkte 5.3 mal stärker als die schwächste (rotreagierend). Die grüne Reaktion der Arzneibücher mit konz. H_2SO_4 ist aufrecht zu halten. — Verschiedene Tinkturen, verdampft, in Wasser aufgenommen und an Fröschen geprüft, gaben ein ähnliches Resultat (Wirkung wie 4.8:1). Präparat aus grünreagierenden Samen meistens überlegen. Noch stärker wirkte ein grünreagierendes Strophanthin von Boehringer u. Söhne. Versuche an isolierten Froschherzen (Williams Apparat) gaben übereinstimmende Resultate. — Redner empfiehlt: 1. Studium der Drogue zwecks der Beschaffung eines einheitlichen Drogenmaterials; 2. chemische und physiologische Prüfung desselben in irgend einer Zentralanstalt zur geeigneten Jahreszeit; 3. Bereitung der Tinktur nach einer ganz bestimmten, guten Methode. Diskussion: Kobert, Gottlieb, Fraenkel.

E. Bürgi (Bern). Über die Ausscheidung des Quecksilbers im Harn bei verschiedenen Applikationsformen.

Bei Patienten, die Hg-Präparate per os, intramuskulär und intravenös enthalten hatten bezw. mit Inunktion oder Inhalation behandelt worden waren, wurde die tägliche Ausscheidung längere Zeit hindurch quantitativ nach der Methode von Farup bestimmt. Diskussion: Kobert, Heffter.

A. Heffter (Bern). Die Resorption von Jod aus Jodkaliumsalben.

Aus Jodkaliumsalben wird nicht Jodkalium, sondern abgespaltenes Jod resorbiert. Die Abspaltung des Jodes wird bewirkt durch Wasserstoffperoxyd, das bei der Auto-Oxydation von Fetten (also auch des Hautfettes) in Gegenwart von Wasser entsteht. Diskussion: Kobert, Heffter, Heinz.

Franz Müller (Berlin). Resultate der Blutuntersuchungen bei der Zuntzschen Expedition.

Demonstration von Knochenmarkpräparaten (Tibia), die 1901 anläßlich der Zuntzschen Expedition von Hunden des gleichen Wurfs gewonnen wurden, die 3 1/2 Monate teils in Bern, teils auf dem Brienzer Rothorn gelebt hatten.

1. 3 Präparate als Übersichtsbilder:

Im Mark des Berner Tieres fast reines Fettmark.

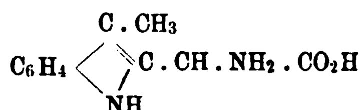
Im Mark des Rothorn-Tieres reichlichere Anhäufungen von Zellen zwischen den Fetträumen und eine ausgebildete Zellschicht an der Peripherie des Markcylinders.

2. 2 Präparate bei starker Vergrößerung:

Im Mark des Berner Tieres, das gleichlange wie das des Rothorn-Tiers gefärbt und differenziert war (gleiche Schnittdicke, Eosin-Methyläther-Gemisch), sehr wenige scharf gefärbte Kerne von Erythroblasten. Im Mark des Rothorn Tieres zahlreiche scharf gefärbte Erythroblastenkerne.

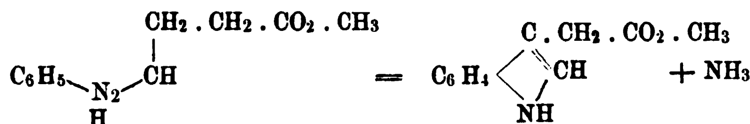
Alexander Ellinger (Königsberg i. Pr.). **Die Indol bildende Gruppe im Eiweiß und der Ursprung der Kynurensäure.**

Den vier Eiweißfäulnisprodukten, welche den Indolring enthalten, dem Indol, Skatol, der sogenannten Skatolkarbonsäure und der sogenannten Skatolessigsäure liegt, wie Nencki vermutete und Hopkins und Cole experimentell feststellten, eine gemeinschaftliche Muttersubstanz zugrunde. Diese Substanz ist das seinen Reaktionen nach lange bekannte Tryptophan, das die beiden englischen Forscher zuerst rein darstellten und durch Wirkung von Bakterienreinkulturen in die 4 genannten Fäulnisprodukte überführten. Auf Grund dieser Umsetzungen wurde dem Tryptophan die Formel der Skatolaminoessigsäure



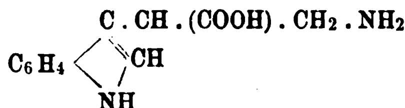
zugeschrieben.

Da gegen die Richtigkeit der Skatolkarbonsäure-Formel, auf welcher diejenige des Tryptophans basiert, Bedenken rein chemischer Natur und physiologisch-chemische Erwägungen sprechen, wurde dieselbe durch die Synthese festgestellt. Nach dem Prinzip der E. Fischerschen Indolsynthese wurde aus dem Phenylhydrazon des β-Aldehydopropionsäureesters der Ester der Indolessigsäure erhalten.

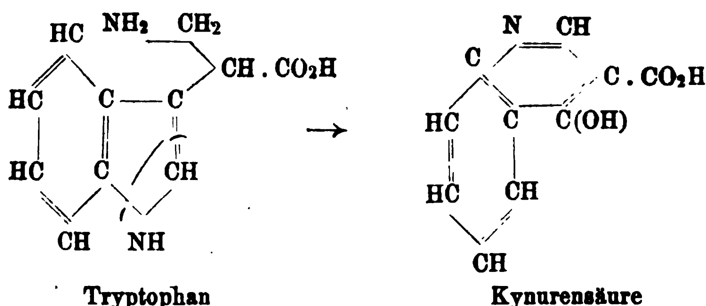


Die synthetische Säure erwies sich mit der Fäulnissäure als identisch. Das Tryptophan kann demnach nicht eine Skatolaminoessigsäure sondern nur eine der vier isomeren Indolaminopropionsäuren sein.

Die Entscheidung, welche Konstitution dem Tryptophan zukomme, ergab der Tierversuch über das Verhalten des Tryptophans im Hundeorganismus. Das Tryptophan geht bei Verfütterung an einen Hund in Kynurensäure über. Da diese, wie durch die Synthese festgestellt ist, γ-Oxy, β-Chinolinkarbonsäure ist, so läßt sich die Umsetzung nur so zwanglos erklären, daß Tryptophan eine Indol-β-aminopropionsäure von der Formel



ist.



Tryptophan Kynurensäure

Die Menge Kynurensäure, welche ein Hund nach Eingabe von 1,5 g Tryptophan ausscheidet, ist etwa so groß wie die nach Fütterung von 200 g Casein produzierte.

Der leichte Übergang des Tryptophans in ein Chinolinderivat macht die Annahme eines vorgebildeten Pyridinkerns im Eiweißmolekül überflüssig und legt den Gedanken nahe, daß auch pflanzliche Alkaloide der Pyridin- und Chinolinreihe über die Zwischenstufe des Tryptophans entstehen.

W. Straub (Leipzig). Die Formgesetze der Veratrinkurve des Skelettmuskels. Bericht über die unter Leitung des Vortragenden ausgeführte Untersuchung des Herrn B. Mostinsky. (S. dieses Archiv.)

J. Pohl (Prag) demonstriert und bespricht eine nach Thioharnstoff-Darreichung eintretende Bildung von Alkylsulfid (wahrscheinlich von Aethylsulfid). Diskussion: Straub.

R. Gottlieb (Heidelberg) demonstriert eine Anordnung zur Durchblutung des Katzenherzens nach der Langendorffschen Methode und teilt mit, daß das Flimmern, das sich bei manchen überlebenden Katzenherzen gleich bei Beginn der Durchblutung einstellt und manchmal trotz der verschiedenen bisher empfohlenen Maßnahmen andauert, in fast allen Fällen durch einen geringen Zusatz von Campher zum Durchblutungsblute behoben werden kann. Nach der Einwirkung des Camphers ruft elektrische Reizung des Herzens nur mehr Flimmern hervor, so lange die Elektroden anliegen, während das Katzenherz auf die gleiche Reizung sonst lange Zeit flimmert. Diskussion: Kobert.

Fr. Müller (Berlin): Demonstration einer Methode zur Bestimmung des Sauerstoffes im Blut ohne Blutgaspumpe. Der Apparat basiert auf der von Haldane schon zu gleichem Zwecke benützten Tatsache, daß bei der Umwandlung von Oxyhämoglobin in Methämoglobin durch Ferricyankalium der gesamte locker chemisch gebundene Sauerstoff gasförmig in Freiheit gesetzt wird. Der Apparat gestattet die Sauerstoffbestimmung nicht nur in luftgesättigtem defibrinierten Blut, sondern auch in Blut, defibriniert oder genuïn, das beliebig niedrigeren Sauerstoffgehalt hat. Zahlreiche Kontrolanalysen mit der Blutgaspumpe lieferten befriedigende Übereinstimmung. Anschließend wird über Methaemoglobinbildung durch andere Stoffe berichtet. Die Hüfner-

v. Zeynekscher Methämoglobinformel $Hb<^{OH}_{OH}$ scheint für alle beobachteten Reaktionen die einfachste Deutung zuzulassen.

W. Straub (Leipzig). Demonstration einer Versuchsanordnung, die am isolierten Froschherzen gleichzeitig Druck, Volum und absolute Füllung registrieren läßt. Die Übertragung der Volumkurven geschieht durch Verbindung des das Herz enthaltenden Plethysmographen mit einer Seifenblase, die also mit dem Herzen pulsiert. (Die Verwendung der Seifenblase für Volumenregistrierung stammt von S. Garten.) Die Aufzeichnung erfolgt auf photographischem Wege, indem der Seifenblasenmeniskus und die verschiedenen Hebelschatten auf eine hinter einem Schlitz mit gleichmäßiger Geschwindigkeit sich vorbeibewegende lichtempfindliche Schicht projiciert werden. Die Füllungsdrucke des Herzventrikels werden durch ein Heber-rohr erzeugt, das mit variablen Tiefen in ein Flüssigkeitsniveau mit verhältnismäßig sehr großer Oberfläche eintaucht. Dadurch wird völlige Isotonie der Volumkurven erreicht.

Dr. Läwen (Leipzig). Quantitative Untersuchungen über die Gefäßwirkung von Suprarenin.

Als Versuchsobjekt diente der Frosch, dessen hintere Extremitäten mit Gummi Ringer-Lösung durchströmt wurden. Nach Ausführung einer Anzahl Wertbestimmungen wurde nachgewiesen, daß für Suprarenin eine elektive Aufnahmefähigkeit von Gefäßwandzellen im Sinne einer Alkaloidwirkung besteht. Diese Zellen sind die glatten Muskelzellen, wie Curarinversuche ergeben. Suprarenin wird auch im cirkulationslosen Gewebe unter der Tätigkeit der glatten Muskelzellen unwirksam gemacht. Die Prüfung der Gefäßwirkung von Suprareningemischen mit einigen örtlich anästhesierenden Mitteln ergab, daß Suprarenin in Verbindung mit Kokain die volle, mit Eukain eine geringere, mit Tropakokain eine noch mehr abgeschwächte Gefäßwirkung gab. Diskussion: Heinz, Dreser.

J. Bock (Kopenhagen) teilt einige Versuche über die Wirkung des Hexaminkobaltchlorids auf die motorischen Nerven des Frosches mit. Die betreffende Verbindung ruft zuerst eine Lähmung der Nervenendigungen wie Curare hervor, nach Verschwinden dieser Lähmung zeigen sich fascikuläre und klonische Muskelzuckungen. Wenn man an einem Frosch den Plexus lumbo-sacralis durchschneidet und oberhalb des Knies die Gefäße unterbindet oder hier alle Weichteile mit Ausnahme der Nerven durchtrennt und dann Hexaminkobaltchlorid in den Bauchlymphsack injiciert, treten die Zuckungen im abgetrennten Teile auf. (Demonstration.) Die Zuckungen beruhen also weder auf einer Wirkung auf das Centralnervensystem noch auf einer Wirkung auf die motorischen Nervenendigungen oder auf die Muskeln, sondern werden durch eine Einwirkung des Giftes auf die motorischen Nervenstämme hervorgerufen. Analog gebaute Verbindungen, die anstatt Kobalt die Metalle Rhodium oder Chrom enthalten, rufen ganz ähnliche Wirkungen hervor.

A. Heffter. Demonstration einiger neuer Reaktionen des Cysteins.

Das starke Reduktionsvermögen des Cysteins gegenüber Schwefel

(Bildung von H_2S) Kakodylsäure (Bildung von Kakodyloxyd) Quecksilberchlorür (Bildung von metallischem Hg) wird gezeigt und auf das analoge Verhalten gewisser Eiweißkörper hingewiesen.

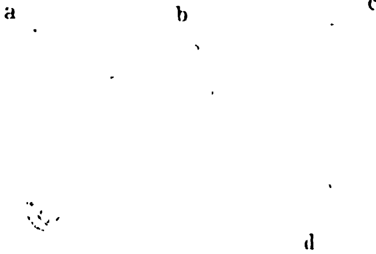
C. G. Santesson (Stockholm). Einige Worte über die Wirkung von Jodphosphorium (H_4PJ).

In einem neulich publizierten Aufsatze über denselben Gegenstand (Skandinav. Arch. f. Physiol. Bd. XV, 1904. S. 420) hat Redner Versuche mitgeteilt, die eine sehr bedeutende Giftigkeit des H_4PJ aufweisen (Letalgabe für Kaninchen per os 15—10 mg, die etwa 3—2 mg H_3P entwickeln). Mit noch kleineren, täglich wiederholten Gaben wurde eine chronische Vergiftung mit Fettdegeneration der Leber etc. hervorgebracht. Die äußerst akute, intensive Wirkung des H_3P legte den Schluß nahe, daß die Hypothese gewisser Autoren der P wirke durch Entwicklung von H_3P, im allgemeinen nicht richtig sein kann; die eben erwähnte chronische Vergiftung mit wiederholten, sehr kleinen Gaben von H_3P ließe sich als eine Wirkung von abgespaltenem P auffassen. — Die erwähnte große Giftigkeit widersprach den Angaben gewisser früherer Autoren (Brilliant u. A.). Auch forderte der Befund, daß die Kaninchenherzen oft im Systole still standen, zu neuen Versuchen auf. An isolierten Froschherzen (mit Williams Apparat) wirkte das Gas (von außen, mit oder ohne Entfernung des gleichzeitig entwickelten HJ) schnell erschlaffend und lähmend, am stärksten auf diejenigen Gebilde an der Herzbasis, welche die Pulszahl und den Tonus des Herzens beherrschen. — An Kaninchen wurde extra corpus entwickeltes (und von HJ befreites) H_3P in den Magen gebracht, wirkte aber weniger giftig. — Letalgabe um 19—22 mg H_3P (92—106 mg H_4PJ). Herzstillstand meistens in Diastole. Blutdruck bald stark erniedrigt, anfangs hauptsächlich durch Gefäßerschlaffung; Adrenalin gab starke Drucksteigerung. In einem Versuche zerbrach die mit H_4PJ beschickte Kapsel schon innerhalb des Brustteils der Speiseröhre: schnelle Herzparalyse in starker Systole, die eine Lunge braun verfärbt — offenbar direkte Lokalwirkung auf die Brustorgane. Möglicherweise hatte das Gift auch in den früher mitgeteilten Versuchen in derselben Weise gewirkt. — Wenn auch also die älteren Beobachtungen keinen so schlagenden Beweis gegen die H_3P-Hypothese über die Entstehung der P-Vergiftung liefern, wie früher angenommen wurde, geht doch auch aus den fortgesetzten Versuchen die durchgehend akute Wirkung des H_3P immer noch deutlich hervor. —

Mit dem Danke der Versammlung an Herrn Prof. Boehm wurden die Sitzungen geschlossen. Auf den Vorschlag des bisherigen Komitees wurden mit der Vorbereitung der nächsten Zusammenkunft 1906 die Herren Binz, Hans Meyer und Heffter von der Versammlung betraut.

Druck von J. B. Hirschfeld in Leipzig.

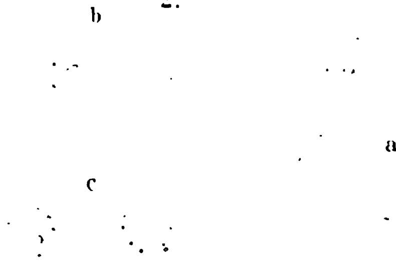
1.



3.



2.



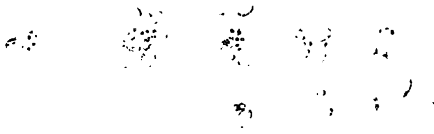
4.a



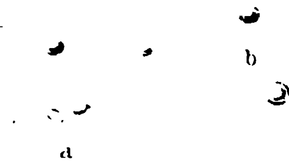
5.



4.b



6.



7.



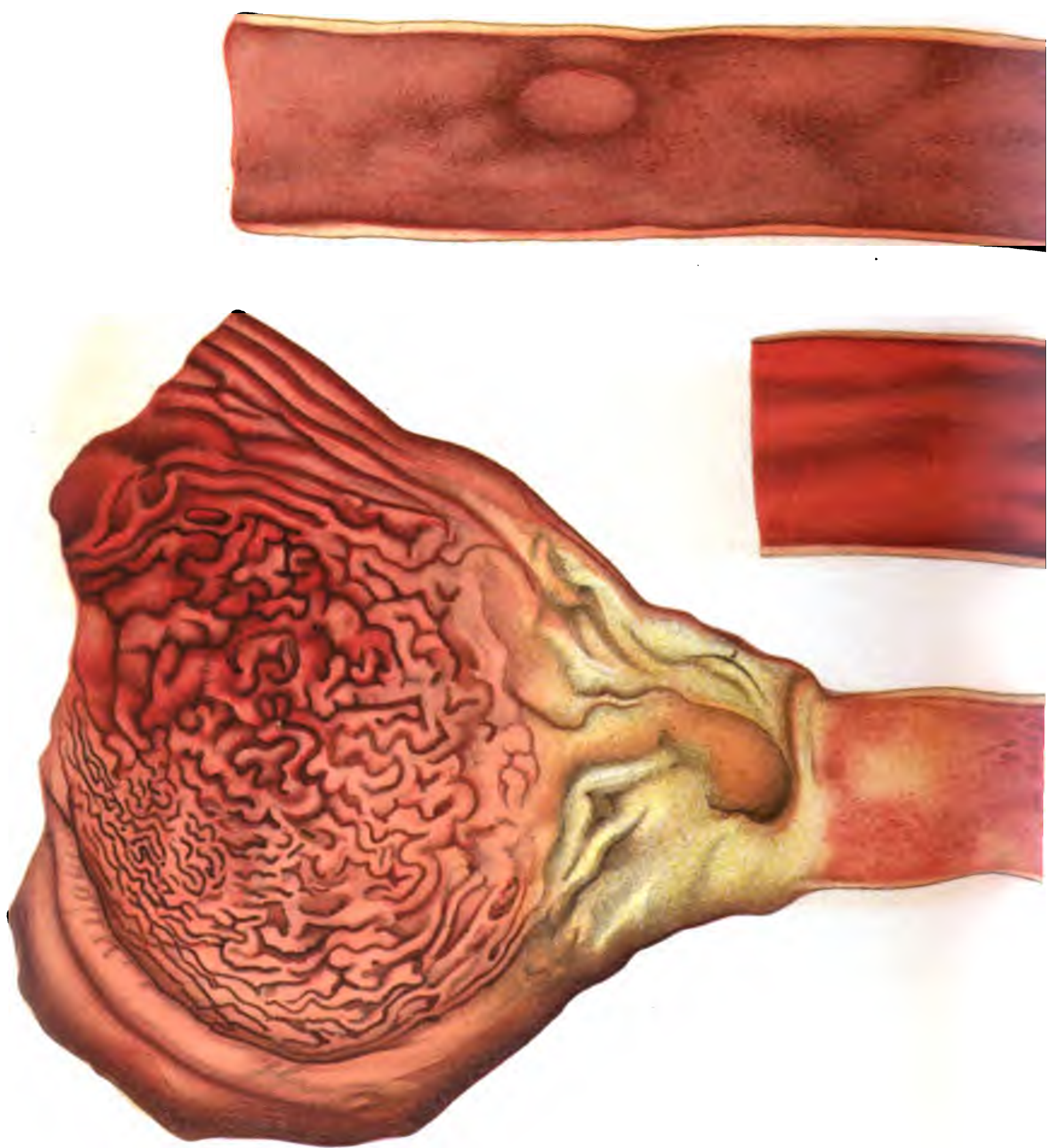


Faust.

Lith. Anst. Julius Klinkhardt Leipzig

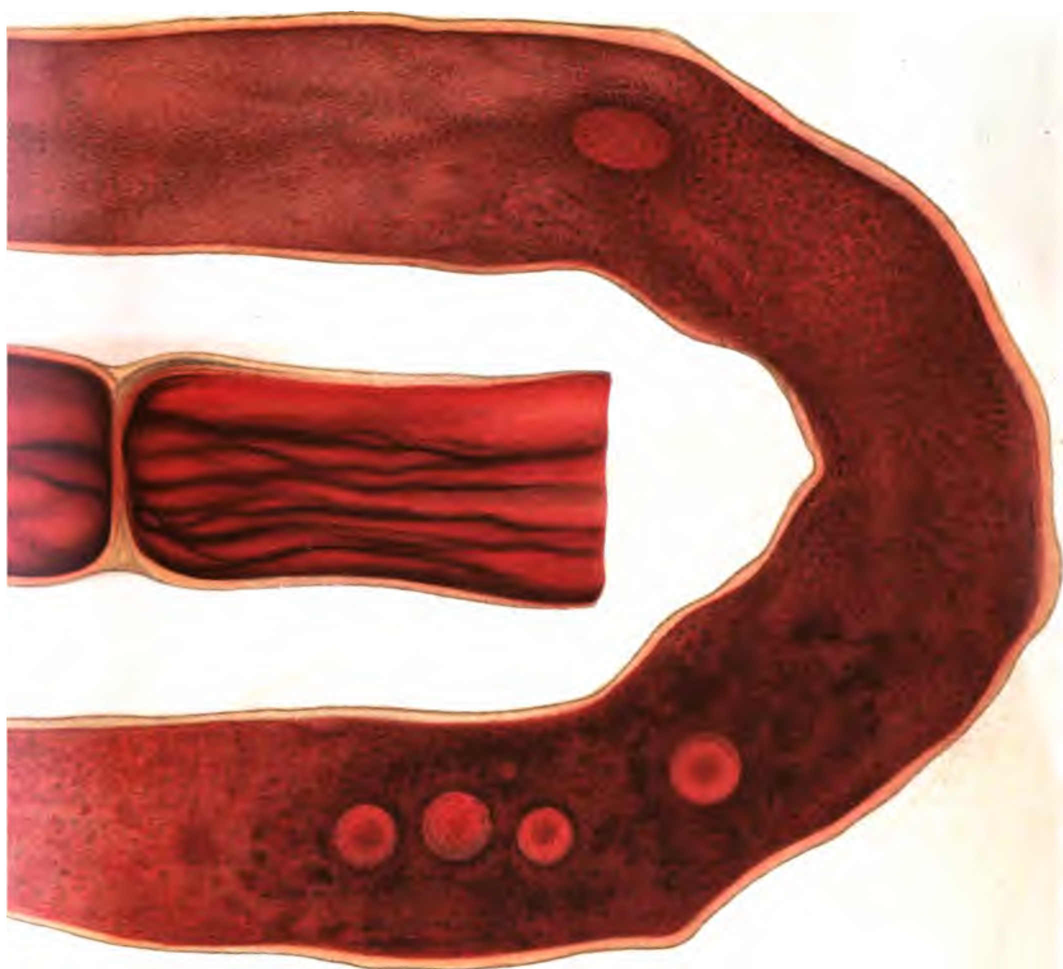
Verlag von F. C. W. Vogel in Leipzig.





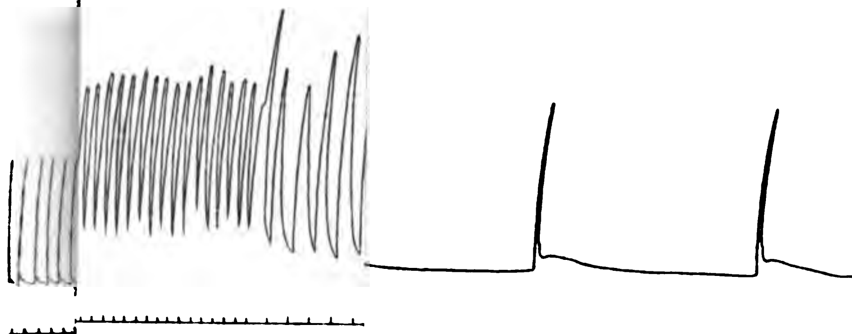
E. Kretz del.
Faust.

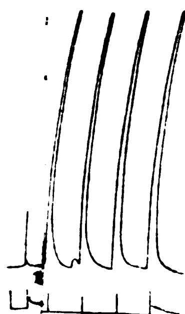
Verlag von F. C. W.

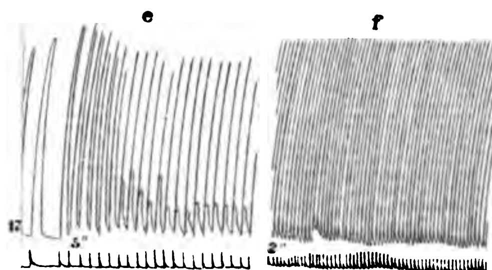


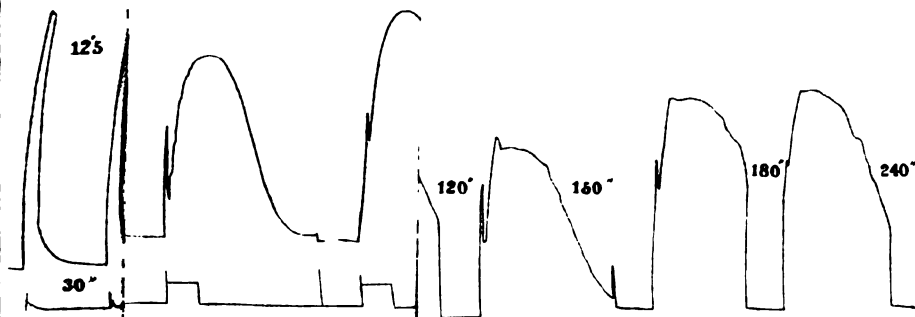
Lith. Anst. Julius Klinkhardt Leipzig.

Vogel in Leipzig.





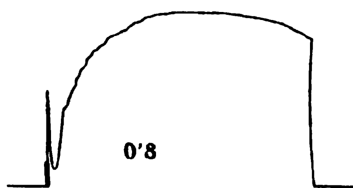




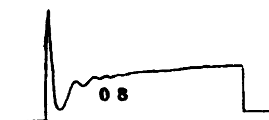
Mastin Vogel, Leipzig. Lith. Anst. v. Oscar Fürstenau, Leipzig

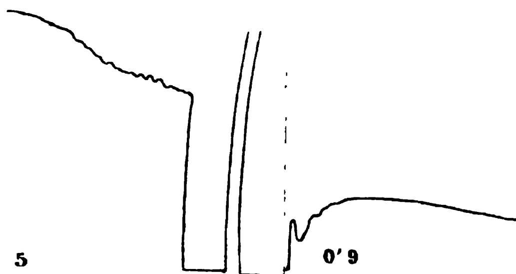
Ar

Fig.











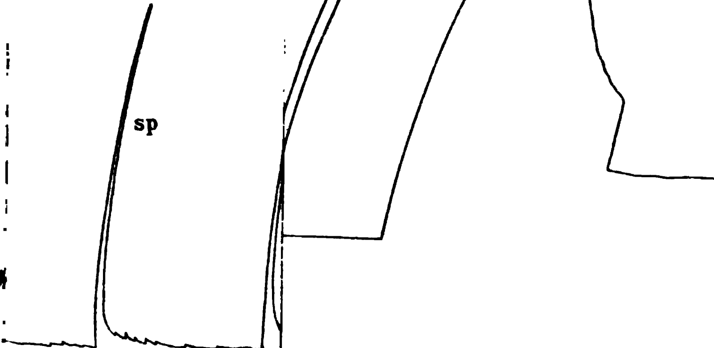
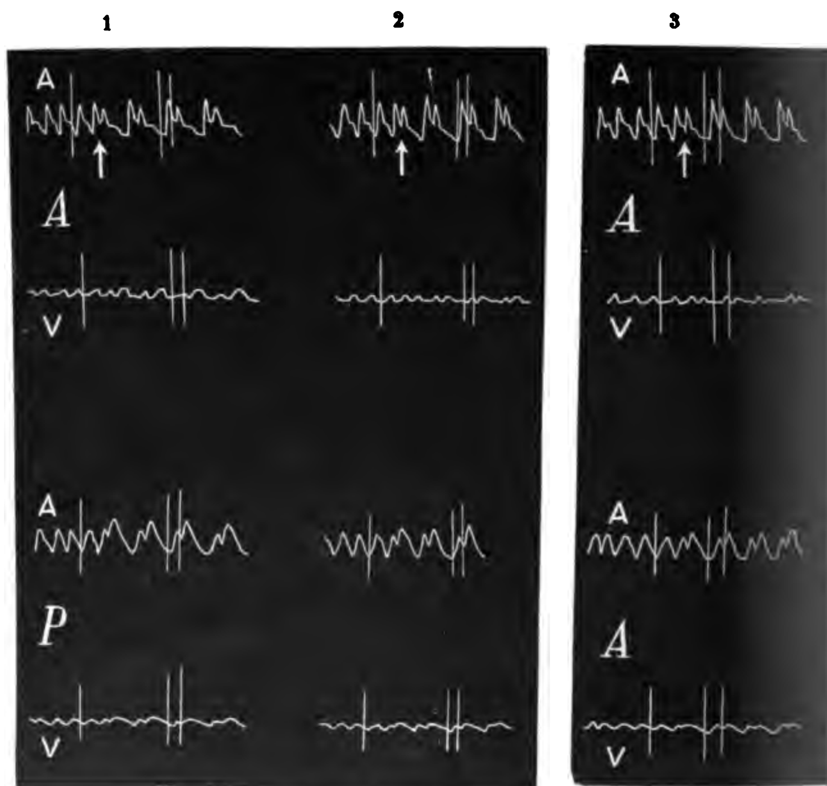


Fig.

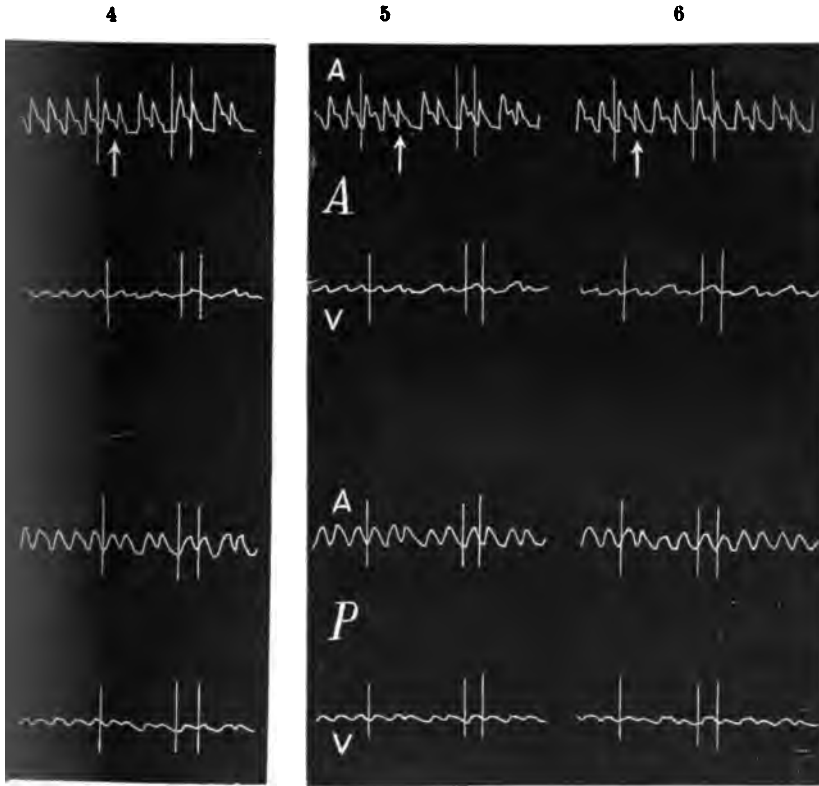
M... Vogel, Leipzig. Lith. Anst. v. Oscar Fürstenau, Leipzig.



Insufficienz und St

↑, ↑, ↑ — Eintretende Herzbigeminie bei von Kurve zu Kurve (und zwar
Die Kurven 1 und 5 wurden nebeneina

1) Die Originalkurven, sowohl die der Tafeln, als auch diejenigen, die h



|tenose der Mitralis.

< von der ersten bis zur letzten) zunehmender Verspätung der Extrasystole.
ander in Fig. 1 des Textes reproduziert.

|m Text eingeschaltet sind, wurden vermittelst Durchzeichnens reproduziert.

V. Vogel in Leipzig.

57

